

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA



TESIS DOCTORAL

**FARMACOCINÉTICA DE MICAFLUNGINA EN
UNA POBLACIÓN DE PACIENTES
QUEMADOS CRÍTICOS**

ALEXANDER AGRIFOGLIO ROTAECHE

Madrid, 2018

Directores:

Dra. Lucía Cachafeiro Fuciños
Dr. Santos Manuel Sánchez Sánchez

Tutor:

Prof. Abelardo García de Lorenzo y Mateos

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA



TESIS DOCTORAL

**FARMACOCINÉTICA DE MICAfungina EN
UNA POBLACIÓN DE PACIENTES
QUEMADOS CRÍTICOS**

ALEXANDER AGRIFOGLIO ROTAECHE

Madrid, 2018

Directores:

Dra. Lucía Cachafeiro Fuciños
Dr. Santos Manuel Sánchez Sánchez

Tutor:

Prof. Abelardo García de Lorenzo y Mateos

Certificado del Tutor y de los Directores de Tesis

D. ABELARDO GARCÍA DE LORENZO Y MATEOS, con DNI. 13686974-L, Doctor en Medicina y Cirugía, Jefe del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario La Paz-Carlos III/IdiPAZ, Profesor Titular (acCatedrático) del Departamento de Cirugía y Director de la Cátedra de Medicina Crítica y Metabolismo de la Universidad Autónoma de Madrid;

D.^a LUCÍA CACHAFEIRO FUCIÑOS, con DNI. 47357965-E, Doctora en Medicina y Cirugía, Médico Adjunto del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario La Paz-Carlos III/IdiPAZ, Colaboradora Clínico Docente del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid y

D. SANTOS MANUEL SÁNCHEZ SÁNCHEZ, con DNI. 07860126-Z, Doctor en Medicina y Cirugía, Jefe de Sección del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario La Paz-Carlos III/IdiPAZ;

certifican que,

D. ALEXANDER AGRIFOGLIO ROTAECHE, con NIE. X8847940R, Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad Central de Venezuela, ha realizado bajo su dirección el trabajo titulado "*Farmacocinética de micafungina en una población de pacientes quemados críticos*", y que dicho trabajo reúne el interés y las condiciones exigibles para su exposición y defensa como Tesis Doctoral para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Madrid, abril de 2018

D.^a Lucía Cachafeiro Fuciños
Directora

D. Santos Manuel Sánchez Sánchez
Director

D. Abelardo García de Lorenzo y Mateos
Tutor

Agradecimientos

A Abelardo, Sánchez y Cacha, porque sin vosotros todo el largo camino que significó darle vida y sentido a este trabajo no hubiese sido posible. Por vuestra dedicación y conocimientos, vuestro tiempo, vuestra infinita paciencia y por el afecto y confianza que me demostráis día a día.

A Santiago Grau, Sonia Luque y Jason Roberts, por compartir vuestro conocimiento y todas las aportaciones del inmenso mundo de la farmacocinética.

A Ángel López, Fanny Crespo, Paloma Anguita, Beatriz Sánchez y a todo el equipo de Astellas Pharma por la colaboración brindada durante todo el estudio.

A todos mis compañeros de la UCI y de la Unidad de Quemados Críticos, por sus muestras de ánimo y apoyo para conseguir la culminación de este trabajo.

A los pacientes y sus familiares, porque representáis nuestra razón de ser y le dais sentido a nuestro día a día como médicos.

A mis amigos, porque con vuestro cariño y con vuestra sola presencia habéis hecho de España un hogar y de Madrid una familia.

A mis padres y a mi hermana, porque no importa la distancia que nos separa o el no poder estar presentes físicamente, sois mis referentes, mis guías en este continuo aprendizaje, los protagonistas de mi historia de superación personal y profesional. Papá, mamá, gracias infinitas por vuestros consejos y valores, por enseñarme el significado de la palabra familia, por los ejemplos de perseverancia y constancia y por vuestras muestras de amor incondicional que me han ayudado a alcanzar mis sueños y a ser mejor persona cada día. A ti hermana, por ser el mejor ejemplo de una hermana mayor, de la cual he aprendido tanto y de la cual me siento muy orgulloso.

A todas y cada una de las personas que no necesito mencionar, pero tanto ellas como yo sabemos que os estaré siempre agradecido por todo el apoyo, colaboración, ánimo y sobre todo cariño y amistad.

RESUMEN

Introducción.

Las infecciones fúngicas invasivas son frecuentes en los pacientes inmunodeprimidos y en aquellos ingresados en áreas de críticos. Estas infecciones causan una elevada morbilidad y mortalidad, así como un consumo elevado de recursos para su prevención, diagnóstico y tratamiento.

Candida spp. es el género fúngico que más frecuente causa infección fúngica invasiva en pacientes críticos, y la candidemia, la peritonitis candidiásica y la infección secundaria a catéter son los tipos de infección más comunes. *Candida albicans* continúa siendo la especie que origina el mayor número de candidiasis. Le siguen por orden de frecuencia *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. glabrata*.

En España, las tasas de candidemia se sitúan entre 1.09-1.52 episodios por cada 10.000 pacientes y la mortalidad cruda oscila entre 20-37%. Hasta un tercio de las candidemias que se diagnostican en un hospital tienen lugar en pacientes ingresados en la UCI.

Las barreras mucocutáneas, epiteliales y la activación del sistema inmunitario constituyen la primera línea de defensa. La colonización candidiásica, generalmente multifocal, es el primer estadio para la mayoría de las candidiasis invasivas en el paciente crítico. Otros factores de riesgo a tomar en cuenta son una estancia hospitalaria prolongada, la presencia de catéter venoso central o sondas vesicales, la ventilación mecánica invasiva, la nutrición parenteral, el antecedente de cirugía del tubo digestivo y el uso previo de antibióticos.

Existen diversas opciones para el tratamiento de la infección fúngica invasiva. En general, la elección de la terapia inicial cuando aún no se ha identificado la especie, estará condicionada por la situación clínica y la exposición previa a azoles. En la actualidad, las equinocandinas figuran como primera opción en el tratamiento de una candidemia o candidiasis invasiva de presentación grave.

Las infecciones fúngicas han sido descritas como una de las principales causas de incremento de la morbimortalidad en los pacientes quemados ya que estos constituyen una población de riesgo para infecciones oportunistas. El género *Candida* spp. representa la principal causa de colonización fúngica en estos pacientes.

Las cifras varían según las series, pero la incidencia de candidiasis invasiva ocurre entre el 2 y el 21% de los pacientes quemados, con una mortalidad atribuible entre 30-90%; 30-60% de los pacientes quemados presentan al menos un cultivo positivo para *Candida* spp. durante su ingreso y la incidencia de candidemia ronda el 3-5% con una mortalidad atribuible de la misma que puede oscilar en un rango del 14-70%.

En el paciente quemado crítico suelen confluír varias situaciones que alteran el perfil farmacocinético de los medicamentos: respuesta inflamatoria sistémica, incremento de la permeabilidad capilar y del volumen de distribución, hipoalbuminemia, entre otras.

Sólo dos estudios importantes han analizado hasta la fecha cómo los diferentes cambios fisiopatológicos que se suceden en los pacientes quemados pueden afectar las concentraciones plasmáticas (farmacocinética) de micafungina para el tratamiento de las candidiasis invasivas; pero con limitaciones, como el pequeño número de pacientes incluidos, que las concentraciones del fármaco no fueron

analizadas en todos los pacientes tanto en plasma como en tejidos y que la dosis empleada de micafungina fue dos y tres veces más alta de la habitualmente utilizada en nuestro entorno.

Pacientes y métodos.

Se trató de un estudio prospectivo, unicéntrico, observacional y farmacocinético de una cohorte de enfermos quemados críticos admitidos en un período de 20 meses y que por su situación clínica global y/o por sospecha o confirmación diagnóstica de candidiasis invasiva se pautó micafungina a una dosis de 100-150 mg/día en perfusión continua durante una hora.

Se recogieron datos demográficos, evolutivos, analíticos, escalas de gravedad, antecedentes patológicos, factores de riesgo para infección fúngica invasiva, eventos adversos durante el tratamiento, entre otros.

En los pacientes que recibieron 100 mg/día de micafungina las concentraciones en plasma se obtuvieron: después de finalizada la perfusión de la primera dosis (pico), antes de la segunda dosis (valle) en el día 2 y en el teórico estado de equilibrio: pico y valle los días 4 y 5 tratamiento. En los pacientes a los que se les pautó 150 mg/día se realizaron 7 extracciones los días 1 y 4 de tratamiento para poder así realizar curvas cinéticas completas. Las muestras de tejido de las quemaduras (escaras) se obtuvieron en el día 5 de tratamiento. Las concentraciones plasmáticas y en escara fueron analizadas mediante la técnica de cromatografía líquida de alta resolución HPLC.

Resultados.

Un total de 15 pacientes fueron estudiados. En los 10 primeros pacientes el motivo de utilización de micafungina fue como tratamiento anticipado ante la situación de shock séptico sin foco. Recibieron una dosis de 100 mg de micafungina al día con una mediana de días desde el ingreso en la Unidad hasta el inicio de tratamiento de 12 días.

Ocho pacientes fueron hombres con una mediana de edad de 40.5 años, de SCTQ de 42% con 34% de profundidad. La mediana de ABSI y APACHE-II al ingreso fue 9 y 14 puntos respectivamente y tuvieron una mediana de estancia de 39 días. En el 60% de los pacientes el mecanismo de producción fue la llama, 30% presentó síndrome de inhalación al ingreso y el 100% se encontraban en ventilación mecánica. Ningún paciente presentó durante los días de tratamiento datos de disfunción/fallo hepático y un paciente precisó TCRR durante los días de tratamiento.

Dos pacientes presentaron candidiasis invasivas (candidemias): uno por *Candida albicans* y otro por *Candida parapsilosis*, ambas con sensibilidad en el antifungigrama a varios antifúngicos incluyendo azoles y equinocandinas.

La media de concentraciones pico y valle de micafungina en los días 1, 4 y 5 fue de 5.5, 6.7 y 6.7 µg/ml y de 0.8, 1.2 y 1.2 µg/ml respectivamente. La concentración media en la escara de la quemadura fue 0.8 µg/g de tejido.

Los restantes 5 pacientes recibieron 150 mg/día. Cuatro fueron hombres, la mediana de edad fue de 43 años, de SCTQ 57%, con 40% de profundidad. Igualmente presentaron una mediana de ABSI de 9 puntos al ingreso. APACHE-II de 17 puntos. No hubo aislamiento de *Candida* spp. durante el período de estudio.

Los objetivos plasmáticos PK/PD se alcanzaron con un 90% de probabilidad para *Candida* spp. y *C. parapsilosis* con CMI de 0.008 mg/l y 0.064 mg/l, respectivamente, para las dosis diarias de 100 mg y 150 mg. La dosis diaria simulada mediante el modelo de Monte Carlo de 200 mg consiguió estos objetivos PK/PD alcanzándose una CMI de 0.016 mg/l y 0.125 mg/l para *Candida* spp. y *C. parapsilosis*, respectivamente. La mediana de la concentración de micafungina en el tejido de la quemadura fue de 0.7 µg/g de tejido.

La mortalidad global fue de 47% en relación a fracaso multiorgánico por shock séptico refractario. No se registraron efectos secundarios ni eventos adversos.

Conclusiones.

Este es el primer y más extenso estudio donde se analizó la farmacocinética de micafungina a una dosis de 100-150 mg/día tanto en el plasma como en la escara en una población de pacientes quemados críticos.

Las concentraciones plasmáticas alcanzadas fueron ligeramente más bajas a la registrada en voluntarios sanos y en otros pacientes con infecciones fúngicas invasivas. En todos los pacientes estudiados, las concentraciones en plasma y en escara de micafungina fueron mayores que las CMI de las principales especies de *Candida*, excepto en el caso de *Candida parapsilosis*, la cual probablemente requiera una dosificación mayor (>100 mg/día). Micafungina a una dosis de 100 a 150 mg lograría por tanto un objetivo PK/PD en plasma para la *Candida* spp no-parapsilosis y para *Candida parapsilosis* con valores CMI de 0.008 mg/l y 0.064 mg/l, respectivamente.

Existe una correlación lineal negativa entre las concentraciones plasmáticas de micafungina y el porcentaje de SCTQ. No hallamos correlación entre las concentraciones en escara y el porcentaje de SCTQ. Los niveles de micafungina tampoco tuvieron relación con la profundidad de la quemadura, por lo que los niveles plasmáticos no serían un buen marcador de penetración de la equinocandina en las escaras.

Micafungina posee una eficacia clínica y microbiológica y un óptimo perfil de seguridad para el tratamiento de la candidiasis invasiva.

ÍNDICE

	Págs.
ÍNDICE.....	13
ABREVIATURAS.....	17
INTRODUCCIÓN.....	21
1. Epidemiología.....	23
2. Patogenia de la infección fúngica invasiva por <i>Candida</i> spp.....	28
3. Manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento de candidiasis invasiva en el paciente crítico adulto.....	37
4. Propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de micafungina.....	55
5. Candidiasis invasiva en pacientes quemados críticos.....	72
6. Micafungina y quemados críticos. Estudios precedentes.....	79
JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	91
OBJETIVOS.....	95
PACIENTES Y MÉTODOS.....	99
1. Ámbito del estudio.....	101
2. Diseño del estudio.....	101
3. Población del estudio: criterios de selección.....	102
4. Variables e instrumentos de medida. Definiciones y descripción de las mediciones.....	104
5. Aspectos éticos.....	106
6. Recogida de datos.....	107
7. Procedimientos de comunicación de reacciones adversas.....	113
RESULTADOS.....	115
1. Pacientes que recibieron 100 mg/día de micafungina.....	117
1.1. Datos epidemiológicos.....	117
1.2. Datos analíticos.....	119
1.3. Datos microbiológicos y analíticos al inicio y durante el tratamiento con micafungina.....	119
1.4. Datos farmacocinéticos.....	123
2. Pacientes que recibieron 150 mg/día de micafungina.....	126
2.1. Datos epidemiológicos.....	126
2.2. Datos analíticos.....	127

2.3. Datos farmacocinéticos plasmáticos y en escara.....	130
3. Reacciones adversas.....	132
DISCUSIÓN.....	133
1. Pacientes que recibieron 100 mg/día de micafungina.....	135
2. Pacientes que recibieron 150 mg/día de micafungina.....	139
3. Perfil de seguridad y eficacia microbiológica.....	141
4. Comparación con los trabajos precedentes.....	142
5. Limitaciones del estudio.....	146
CONCLUSIONES.....	147
ANEXOS.....	151
1. Anexo 1.....	153
2. Anexo 2.....	155
3. Anexo 3.....	157
4. Anexo 4.....	163
BIBLIOGRAFÍA.....	181

ABREVIATURAS

ABSI	Abbreviated Burn Severity Index
AUC	Área bajo la curva
ALT	Alanina aminotransferasa
AST	Aspartato aminotransferasa
APACHE-II	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II
CI	Candidiasis invasiva
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
CMI	Concentración mínima inhibitoria
CMV	Citomegalovirus
ECMO	ExtraCorporeal Membrane Oxygenation
ENVIN-HELICS	Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Servicios de Medicina intensiva - Hospital in Europe Link for Infection Control through Surveillance
ESCMID	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
HULP	Hospital Universitario La Paz
HPLC	High performance liquid chromatography
IC	Intervalo de confianza
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IFI	Infección fúngica invasiva
SRIS	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
PAS	Proteinasas aspárticas secretadas
PK/PD	Farmacocinética/Farmacodinámica

PMAP	Patrón molecular asociado a patógenos
RRP	Receptores reconocedores de patrones
SEIMC	Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica
SCTQ	Superficie corporal total quemada
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
TCRR	Técnicas continuas de reemplazo renal
TLR	Receptores tipo Toll
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
VM	Ventilación mecánica

INTRODUCCIÓN

La **infección fúngica invasiva** (IFI) es una entidad que engloba diferentes tipos de infecciones por hongos patógenos habituales en el ser humano. En el entorno del paciente crítico, con múltiples y muchas veces simultáneos factores de riesgo y comorbilidades, las más frecuentes son las causadas por especies de *Candida* spp. y *Aspergillus* spp¹.

Entre las particularidades de la IFI en pacientes críticos podemos destacar tres aspectos: *a*) el relacionado con el huésped (por ejemplo, factores de riesgo, gravedad clínica); *b*) el relacionado con el patógeno (sensibilidad, virulencia), o *c*) el relacionado con el tratamiento antifúngico (espectro de actividad, características PK/PD, seguridad e interacciones)¹.

Candida spp. es el género fúngico que de modo más frecuente causa IFI en pacientes críticos, y la candidemia, la peritonitis candidiásica y la infección secundaria a catéter son los tipos de infección más comunes¹.

Estas infecciones causan una elevada morbilidad y mortalidad, así como un consumo elevado de recursos para su prevención, diagnóstico y tratamiento².

1. EPIDEMIOLOGÍA.

Aunque los agentes etiológicos más frecuentes continúan siendo *Candida albicans* y *Aspergillus fumigatus* como se comentó anteriormente, el número de especies capaces de causar infecciones ha aumentado considerablemente. Así, en los últimos años se ha incrementado el número de patógenos de otras especies de *Candida*,

Aspergillus, *Trichosporon*, *Fusarium*, *Scedosporium* y mucorales. Estas infecciones son más difíciles de diagnosticar y tratar, ya que los hongos emergentes son, en general, más resistentes a los antifúngicos disponibles, por lo que se asocian a una mayor mortalidad³.

El conocimiento de la patogenia del hongo, así como de la respuesta inmunitaria del huésped frente a la agresión, se postula como una herramienta imprescindible para optimizar el manejo de estas infecciones².

En un amplio estudio europeo sobre candidemia, los pacientes críticos constituyen el segundo grupo de frecuencia (40.2%) tan sólo por detrás de los pacientes quirúrgicos (44.7%), muchas veces ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI)^{4,5}. El porcentaje de aislamiento de hongos en infecciones graves depende de las características de los pacientes, sus factores de riesgo y del tipo de UCI. En una UCI general, alrededor del 15-20% son secundarias a una IFI¹.

En el **Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Servicios de Medicina intensiva - Hospital in Europe Link for Infection Control through Surveillance (ENVIN-HELICS)**⁶ del año 2016, los aislamientos fúngicos (mayoritariamente levaduras) representaron el 10.52%, por detrás de los bacilos gramnegativos (59.53%) y de los cocos grampositivos (29.29%). *Candida albicans* es el sexto patógeno en frecuencia (5.92%) aislado como causa de las principales infecciones intra UCI. En infecciones urinarias relacionadas con sondaje uretral, *Candida albicans* y *Candida glabrata* ocupan el cuarto y octavo puesto (11.23 y 2.67% respectivamente) como los microorganismos aislados con mayor frecuencia. En varias series, distintas especies de *Candida* constituyen

la tercera o cuarta casusa más frecuente de infección en aislamientos de sangre.

En este estudio **ENVIN-HELICS 2016**, los hongos representaron con un 8.45%, el tercer grupo de patógenos causantes de infección del torrente sanguíneo de origen desconocido y asociado a catéter. En relación al total de candidemias (31, de un total de 367 infecciones del torrente sanguíneo), *Candida albicans* es el patógeno más aislado (12 = 38.71%; 3 primarias y 9 asociadas a catéter), seguido de *Candida glabrata* (8 = 25.81%; 1 primaria y 7 asociadas a catéter) y de *Candida parapsilosis* (8 = 25.81%; todas asociadas a catéter)⁶.

En la **tabla 1** se detallan los principales factores de riesgo asociados a IFI en los pacientes críticos, entre los cuales destaca el uso previo de antibióticos, la cirugía (principalmente abdominal), la presencia de catéter venoso central, la nutrición parenteral, la ventilación mecánica invasiva, la presencia de fallo renal o hepático, o la colonización multifocal^{7,8}.

Tabla 1.- Factores de riesgo para una IFI en pacientes críticos.

Postquirúrgicos (principalmente cirugía abdominal)	Neutropénicos
Nutrición parenteral total	Colonización multifocal
Uso previo de antifúngicos	Uso previo de antibacterianos de amplio espectro
Fallo renal	Hemodiálisis
Presencia de catéter venoso central	VM invasiva
Neoplasia sólida	Uso de quimioterapia u otros inmunosupresores
Edades extremas (prematuros y ancianos)	Gravedad clínica medida por índices y scores pronósticos
Uso de corticoides	Pancreatitis (nosocomial)

Las principales características de los pacientes críticos en comparación con otros pacientes hospitalizados se relacionan con su gravedad, evaluada por diferentes índices, y con ello las diferentes disfunciones y/o fallos orgánicos y que se relacionan directamente con el pronóstico⁹.

La mortalidad secundaria referida a una **candidiasis invasiva** (CI) varía mucho, dependiendo de factores como las características clínicas de los pacientes, su estancia en la UCI, así como los diseños de los propios estudios. Por ejemplo, la mortalidad de la candidemia varía del 25-55% mientras que la de la peritonitis candidiásica del 25-75%¹.

En España, dos series establecen tasas de candidemia entre 1.09-1.52 episodios por cada 10.000 pacientes y una mortalidad cruda oscilando entre 20-37%^{10,11}.

Aproximadamente un tercio de las candidemias que se diagnostican en un hospital tienen lugar en pacientes ingresados en la UCI, y este porcentaje ha aumentado en los últimos años. En general, se admite que la incidencia en la UCI es 7-10 veces superior a la de las salas generales, médicas o quirúrgicas¹².

Candida albicans continúa siendo la especie que origina un mayor número de candidiasis, y es responsable de más del 50% de todos los episodios. Le siguen por orden de frecuencia *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. glabrata*. Otras especies, como *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. guilliermondii* o *C. dubliniensis*, son menos frecuentes. En las distintas series que han evaluado la distribución de especies en episodios de candidemia/candidiasis invasiva ocurridos en pacientes ingresados en áreas de críticos con los ocurridos en otras áreas del hospital, no se han observado diferencias significativas¹³.

Diferentes factores se han asociado a una **mayor mortalidad** de los pacientes con CI:

- La **especie** de *Candida*: en un estudio multicéntrico la mortalidad asociada a IFI por *C. albicans* era del 38%, mientras que por *C. glabrata* era del 45%, y de *C. krusei*, del 55%⁵.
- El **tratamiento inadecuado** de una CI se relaciona con un pronóstico peor¹⁴. En un estudio sobre sepsis en UCI, las CI fueron las infecciones asociadas de forma más frecuente a un tratamiento inadecuado y tenían una mortalidad mayor en comparación con las infecciones bacterianas¹⁵. Otro estudio demostró que el tratamiento antifúngico empírico inadecuado en CI tenía asociada una mortalidad significativamente mayor en comparación con los pacientes tratados de forma adecuada (el 46% frente al 27%; $p = 0.02$)¹⁶.
- El **retraso** en el inicio del tratamiento antifúngico adecuado se asocia con una mortalidad mayor¹⁷.
- Los pacientes con **mayores valores de APACHE-II** tienen un pronóstico peor^{4,8,18}.

Solo una mínima proporción de hongos tienen capacidad para ser patógenos del ser humano. Frente a la infección fúngica, el ser humano se defiende utilizando diferentes estrategias entre las que destacan las barreras mucocutáneas y epiteliales y la activación del sistema inmunitario. En diferentes situaciones en la que estos mecanismos de defensa se ven comprometidos, el huésped es más susceptible a padecer una IFI².

2. PATOGENIA DE LA IFI POR *CANDIDA* SPP.

Los hongos del género *Candida* se distribuyen de una manera universal y entre otros escenarios se pueden aislar en tierra, alimentos, vegetación, animales y comida. Aunque hay más de 150 especies de *Candida*, pocas son patógenas para el ser humano. Las especies más frecuentes en las infecciones invasoras son ***Candida albicans***, ***Candida glabrata***, ***Candida parapsilosis***, ***Candida tropicalis*** y ***Candida krusei***. La mayoría de las especies crecen únicamente en forma de levadura, células ovales que se dividen por gemación. *Candida* spp. posee la capacidad de producir diferentes factores de virulencia que favorecen su acción invasora¹⁹.

Entre estos factores destacan las proteinasas aspárticas secretadas (PAS), que dañan el tejido de las mucosas y facilitan la invasión del hongo. Existen diferentes genes que codifican más de 10 tipos diferentes de PAS que se expresarán en mayor o menor medida dependiendo de las características del medio, como el pH. Las PAS son muy importantes en la patogenia de *Candida* spp. y son claves en la activación de los diferentes receptores de respuesta inmunitaria del huésped².

Otro factor importante son las adhesinas que tienen una gran capacidad de adaptación y facilitan la unión del hongo con los epitelios. También puede favorecer la virulencia de *Candida* su capacidad de formar biofilms en algunas superficies, de cambiar su morfología, o de alterar las propiedades de la superficie celular y/o bioquímicas².

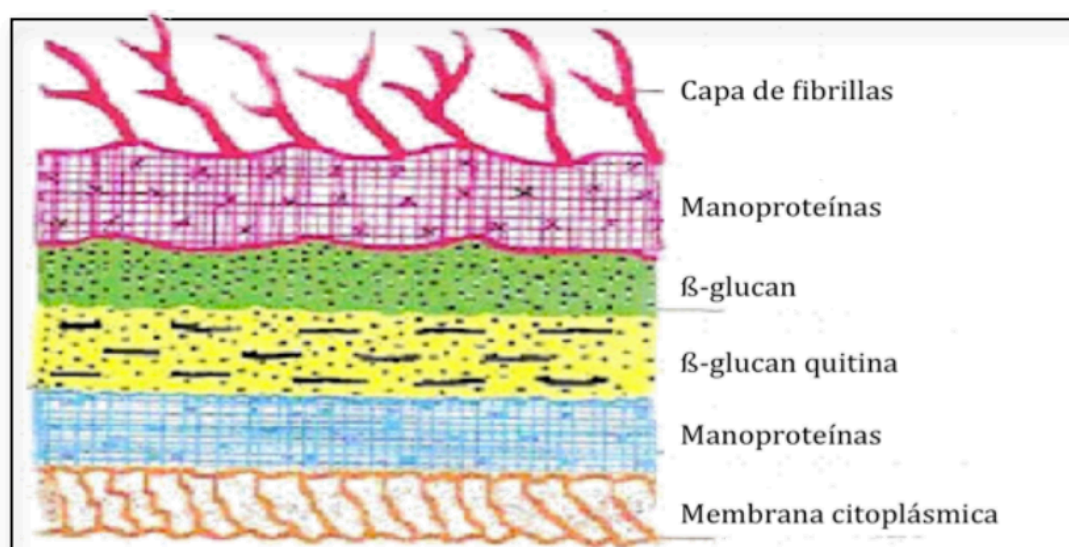


Imagen 1. Capas de la pared celular de *Candida* spp.

Interacción entre *Candida* y huésped.

* **Contacto entre *Candida* y huésped:** Las especies de *Candida* colonizan las mucosas gastrointestinal, genitourinaria y respiratoria, así como la piel. El aislamiento de *Candida* en estas localizaciones no implica siempre la presencia de infección. La transición entre la colonización y la invasión de mucosas o la diseminación de la infección depende mayoritariamente de la respuesta que sea capaz de ofrecer el huésped frente al hongo. La infección por *Candida* spp. se divide en dos grandes grupos: la infección mucocutánea y la invasora. La primera línea de defensa del huésped frente a la *Candida* se encuentra en diferentes mecanismos locales a nivel de las mucosas. Entre estos mecanismos se incluyen un conjunto importante de proteínas salivares, tales como la lactoferrina, lisozimas, lactoperoxidasas, mucinas, transferrina e inmunoglobulina A. Estas proteínas dificultan la adhesión y crecimiento de la *Candida* en la cavidad orofaríngea. La mucosa de la cavidad oral desarrolla un papel imprescindible en la defensa del huésped frente a la *Candida* y se ha demostrado que alteraciones en esta mucosa se relacionan con una mayor posibilidad

de padecer candidiasis orofaríngea. Las células epiteliales también secretan IL-8 y factores estimulantes de colonias granulocíticas como respuesta de un aumento de las colonias de *Candida* en la mucosa².

*** Respuesta de la inmunidad innata del huésped:** Tras superar el epitelio empieza la infección invasora por *Candida*. Como primera respuesta del huésped, el endotelio vascular secreta mediadores proinflamatorios y péptidos antimicrobianos, como las defensinas, que estimulan el reclutamiento y la activación de los leucocitos. Una vez atravesadas las barreras mucocutáneas, los neutrófilos y monocitos son las células claves en los estadios iniciales de la respuesta del huésped frente a la infección.

Al igual que ocurre en la infección por *Aspergillus*, el tamaño *Candida* puede dificultar la fagocitosis del hongo por estas células de defensa. En estos casos, se necesitará de la ayuda de componentes extracelulares para marcar al patógeno y favorecer su ingestión y destrucción. Para que los macrófagos, neutrófilos y células dendríticas se puedan unir al hongo necesitan reconocer al patógeno. Ello es posible gracias a la acción de los receptores reconocedores de patrones (RRP). Estos receptores reconocen una serie de patrones moleculares comunes y constantes presentes en los microorganismos patógenos conocidos con el nombre de patrón molecular asociado a patógenos (PMAP). Los PMAP presentan una serie de propiedades muy características: son específicos de los microorganismos patógenos y no se encuentran presentes en las células del huésped, son invariables entre diferentes especies, lo que permite que con un número limitado de RRP se detecte la presencia de cualquier patógeno y, por último, son esenciales para la supervivencia o patogenicidad del microorganismo por lo que permanecen invariables pudiendo ser reconocidos por los RRP. Los RRP más importantes en el

reconocimiento de la *Candida* spp. por neutrófilos y monocitos son los "Toll like receptors" (TLR, "Receptores tipo Toll"), los receptores de manosa y la dectina-1. Los TLR son un conjunto de proteínas transmembrana tipo I que presentan un dominio extracelular que se une al patógeno y un dominio citoplasmático que será el encargado de detonar la respuesta de activación del receptor. Estos receptores interaccionan con diferentes proteínas, entre las que destaca por su papel regulador la MyD88, y activan una serie de factores de transcripción que lideran la producción de citoquinas pro o antiinflamatorias y consecuentemente, la activación de una u otra respuesta inmune adaptativa. Hasta el momento se conocen diez tipos diferentes de TLR, los TLR más importantes en la respuesta frente a *Candida* spp. son el TLR2 y el TLR4 que reconocen dos PAMP diferentes. El PAMP que reconoce el TLR2 es el fosfolipomannano de la pared del hongo y se asocia con la activación de la respuesta Th2. El TLR4 se une al manano y facilita respuesta mediada por las células Th1. Otro TLR implicado en la respuesta del huésped frente a la infección por *Candida* spp. es el TLR9, que puede reconocer el DNA del hongo. En la respuesta frente a *Candida* spp. mediada por la activación de los TLR, la proteína MyD88 juega un papel imprescindible para la activación de los macrófagos.

Por otro lado, los receptores de manosa permiten el reconocimiento y fagocitosis de *Candida* spp. que no ha sido opsonizada previamente. Este receptor tiene especial importancia en la epidermis humana jugando un papel clave en la defensa frente a las infecciones mucocutáneas. La dectina-1 se une a los β -glucanos y actúa favoreciendo la maduración de las células dendríticas, monocitos y macrófagos, así como en la activación de diferentes citoquinas, en especial la IL-2 y la IL-10. La importancia de la dectina-1 queda recientemente contrastada al observarse que un déficit de esta lectina se asocia a un mayor riesgo de infección fúngica mucocutánea. Como

consecuencia final de todos estos procesos, se activará una u otra respuesta inmunitaria adaptativa y una serie de procesos dirigidos a producir la muerte de la *Candida spp.* Entre estos procesos destacan los procesos oxidativos, que incluyen la generación de radicales libres de oxígeno y nitrógeno, y los procesos no-oxidativos. Los factores humorales también participan en la defensa del huésped frente a la infección por *Candida spp.* Este hongo activa el complemento por su vía clásica y alternativa. Esta activación del complemento facilita el reclutamiento de células fagocíticas y facilitan su activación aumentando su efecto anti-*Candida*².

La **figura 1** muestra la respuesta inmunitaria del huésped frente a la infección fúngica invasora.

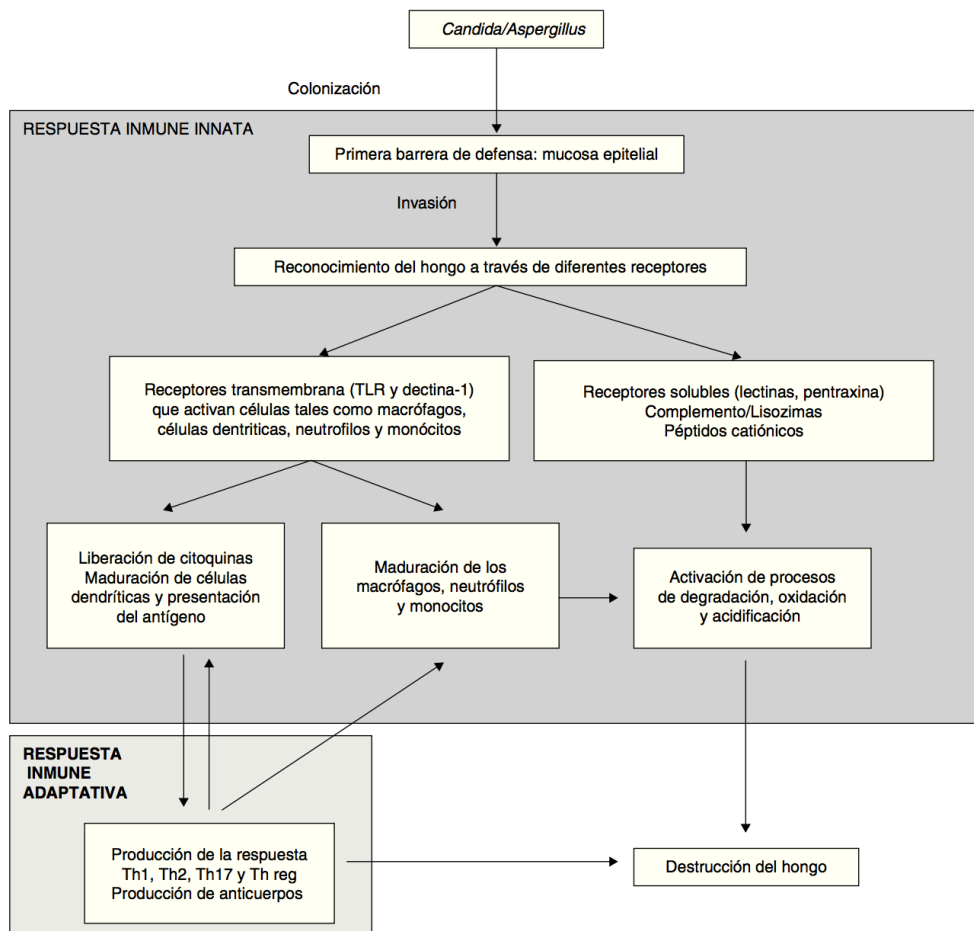


Figura 1. Esquema de la respuesta inmunitaria del huésped frente a la infección fúngica (Extraído de: García C, Carratalá J. Patogenia de la infección fúngica invasora. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012;30:151-8).

*** Respuesta de la inmunidad adaptativa del huésped:** Las células dendríticas juegan un papel muy importante para unir la inmunidad innata y la adaptativa. El tipo de respuesta de estas células depende mucho de la morfología de la *Candida spp.* Según su forma de levadura o pseudohifa, las células dendríticas utilizarán diferentes receptores para interaccionar con la *Candida spp.* y, por tanto, ofrecerán respuestas dispares. Las células dendríticas que hayan fagocitado *Candida spp.* en forma de levadura inducirán una diferenciación de las células CD4+ a células Th1, mientras que, por el contrario, las células dendríticas que captan las formas de pseudohifa inducen una respuesta Th2. La respuesta mediada por las células Th1 se asocia a una protección del huésped frente a la infección fúngica. Por el contrario, la respuesta Th2 se relacionará con la capacidad del microorganismo de evadir o inhibir la respuesta inmunitaria del huésped. El resultado final de la producción de una u otra respuesta Th influirá en activación de los linfocitos B y en la maduración del resto de células fagocíticas.

La inmunidad celular juega un papel clave en la prevención de la candidiasis en el tracto digestivo. El papel de la formación de anticuerpos en la respuesta del huésped frente a la infección por *Candida* es aún poco conocido. Clínicamente, un déficit en la inmunidad de las células B no se asocia a un aumento en la susceptibilidad de la infección²⁰. Sin embargo, se ha observado que existen algunos anticuerpos que son capaces de potenciar de manera considerable la respuesta de las células fagocíticas frente a la infección fúngica e incluso de activar por sí mismos acciones beneficiosas del complemento².

El huésped.

Las características del huésped pueden favorecer la infección invasora por *Candida*. Existen dos grandes grupos de pacientes con elevado riesgo de padecer candidiasis invasivas: los **pacientes ingresados en unidades de críticos** y los **pacientes con hemopatías malignas**. Aunque ambos grupos de pacientes tengan riesgo de candidemia o candidiasis diseminada, no siempre el manejo y pronóstico de estas infecciones puede ser comparable. De hecho, conocer las diferencias en la patogenia de la CI en ambos grupos de pacientes nos ayuda a entender que los objetivos para prevenir esta infección deben ser diferentes para los pacientes críticos y los hematológicos.

Como ya se mencionó anteriormente, en **pacientes críticos no inmunodeprimidos** los **factores del huésped** que predisponen a padecer **CI** son el estar colonizado por *Candida* spp., padecer una estancia hospitalaria prolongada, la presencia de catéter vascular o sondas vesicales, la nutrición parenteral, el antecedente de cirugía del tubo digestivo y el uso previo de antibióticos o antiácidos gástricos. Todos estos factores tienen una estrecha relación con diferentes actitudes de la práctica médica que favorecen la colonización por *Candida*, el aumento de inóculo del hongo o la ruptura de las barreras protectoras. Así pues, al ingreso hospitalario, solo un 5-15% de pacientes están colonizados por *Candida*. Este porcentaje aumenta hasta un 50-85% en pacientes ingresados en unidades de críticos y con estancias medias prolongadas. Además, las estancias medias prolongadas se asocian a un mayor número de complicaciones, uso de catéteres y/o sondas vesicales y uso de antibióticos. Aquellos pacientes con catéter vascular, sondas vesicales, nutrición parenteral y/o cirugía del tubo digestivo presentan una disrupción de piel y mucosas favoreciendo el proceso de invasión del hongo. Por último, el uso de

antibióticos y antiácidos gástricos previos se correlaciona con un cambio en la flora fecal que favorece el crecimiento de *Candida* spp²¹.

Debemos recordar que *Candida* spp. forma parte de la flora de la piel, las mucosas, el tracto gastrointestinal y los aparatos genital y urinario del ser humano. Diversas son las puertas de entrada de la candidemia en un paciente hospitalizado. En base a estudios experimentales, epidemiológicos, y por medio de técnicas de biología molecular, se puede afirmar que los orígenes más frecuentes son el tracto gastrointestinal (por translocación bacteriana) y la piel (en pacientes críticos, el catéter venoso y pacientes quemados)¹².

Se han realizado numerosos estudios que han tratado de relacionar la influencia de los distintos factores de riesgo con el desarrollo de la candidiasis invasiva. La colonización por *Candida* en focos no estériles ocurre en más del 50% de los pacientes ingresados más de una semana en la UCI, aunque solo el 5% desarrolla infección. **La colonización candidiásica, generalmente multifocal, es el primer estadio para la mayoría de los casos de CI en el paciente crítico.** De hecho, la colonización previa ha sido identificada como factor de riesgo independiente para el desarrollo de CI. El lugar de la colonización puede también ser de ayuda para definir qué pacientes tienen un alto riesgo de desarrollar una CI. Así, el aislamiento de *Candida* spp. en la orina o en el tracto digestivo se asocia a una mayor probabilidad de CI¹².

El **tratamiento previo con fluconazol** se ha señalado como un factor de riesgo para el aislamiento de *Candida* no albicans, aunque otros estudios no corroboran esta asociación^{22,23}. Otros autores han analizado si el uso previo de fluconazol se asocia a una infección por *Candida* causada por una especie potencialmente resistente a fluconazol (*C. glabrata* o *C. krusei*). En un estudio que incluyó a 245

pacientes con candidemia, de los cuales el 60% estaban ingresados en la UCI, la exposición previa a fluconazol no fue una variable asociada con el aislamiento de *C. glabrata* o *C. krusei*²⁴.

Entre los factores de riesgo de la CI en **pacientes inmunodeprimidos**, además de la colonización o el uso previo de antibióticos, hallamos una serie de factores que nos dibujan un escenario en el cual el huésped es incapaz de ofrecer una respuesta ante la invasión del hongo (**tabla 2**)².

Tabla 2. Factores predisponentes de IFI en el huésped inmunodeprimido.

Factores de riesgo de IFI	Factor favorecedor de la fisiopatogenia de la infección
Candidiasis invasora Colonización Uso previo de antibióticos	Aumento del inóculo Alteración en la flora digestiva con aumento del inóculo fúngico
Aspergilosis invasora Edad avanzada Enfermedad de base Características del trasplante Infección por virus respiratorios Número de transfusiones	Sustitución progresiva con la edad de la respuesta Th1 por Th2 Diferente cinética de reconstitución de la respuesta inmunitaria ante un mismo procedimiento de trasplante según la enfermedad de base del paciente Mayor compatibilidad entre donante y receptor se asociará a menor alteración inmunológica Alteración de la mucosa respiratoria favoreciendo la invasión Inmunomodulación: producción de IL-10 por el virus Aumento de la respuesta Th2
Candidiasis y Aspergilosis invasora Citopenia Enfermedad injerto contra huésped Infección por CMV Corticoterapia	Disminución de las células de defensa Alteración de la mucosa digestiva favoreciendo la invasión Alteración en el balance Th1 y Th2 Alteración funcional de linfocitos y monocitos Inmunomodulación: producción de IL-10 por el virus Múltiples efectos a diferentes niveles del sistema inmunitario

La **neutropenia severa**, el **uso de corticoesteroides**, la **enfermedad de injerto contra el huésped** y la **infección por citomegalovirus (CMV)** se han relacionado con un mayor riesgo de padecer CI. El efecto de los corticoides sobre la respuesta inmunológica del huésped afecta a múltiples niveles alterando la función de linfocitos, neutrófilos, monocitos, macrófagos y células dendríticas. Entre sus muchas funciones, los corticoides disminuyen la capacidad para crear una respuesta inmunológica mediada por linfocitos Th1 y aumentan la producción de citoquinas relacionadas con los linfocitos Th2. Además,

alteran la capacidad de fagocitosis y los procesos oxidativos de las células de defensa. Por último, algunos autores han descrito que los corticoides tienen también un efecto sobre el propio hongo favoreciendo la capacidad de adherencia a las mucosas y los procesos de translocación de *Candida* del tubo digestivo a la sangre. La enfermedad por CMV y la enfermedad de injerto contra el huésped frecuentemente cursan con una disrupción de la mucosa intestinal favoreciendo la invasión de la *Candida*².

3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA CANDIDIASIS INVASIVA EN EL PACIENTE CRÍTICO ADULTO.

El **diagnóstico presuntivo** de CI es **fundamentalmente clínico** y se basa en la aparición de signos y/o síntomas de infección, en un paciente con factores de riesgo y/o colonización documentada por *Candida spp*³.

Dentro de los síntomas y signos se encuentran la presencia de fiebre, taquicardia e hipotensión arterial; lamentablemente, estos hallazgos son inespecíficos presentándose también en otras complicaciones infecciosas de pacientes admitidos en UCI. Las candidemias se presentan con invasión tisular en menos de 3% de los casos y las lesiones dérmicas secundarias no llegan a 10% de los mismos. Por ello no se recomienda la búsqueda dirigida de compromiso visceral, a excepción de los pacientes que desarrollan candidemias persistentes o evidencia de falla a tratamiento. Pese a lo anterior, el examen de fondo de ojo se debe realizar rutinariamente a estos pacientes, dada su fácil disponibilidad y bajo coste³.

En la perspectiva del **Médico Intensivista**, el paciente se manifiesta habitualmente como un nuevo cuadro de sepsis con la presencia de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) de intensidad variable. Ello se presenta, por lo general, en la segunda o tercera semana de ingreso en la unidad de paciente crítico. Está bien documentado que la candidemia puede manifestarse de forma aislada como shock séptico, lo que se asocia a una elevada presencia de fallo multiorgánico y mortalidad²⁵.

Ninguna de las manifestaciones clínicas de CI es específica ni está presente en más de 70 a 80% de los casos, existiendo una proporción de pacientes en los que el cuadro clínico es poco manifiesto e incluso sólo se documenta en la necropsia. Por ello, en presencia de un cuadro de "nueva fiebre en el paciente crítico" y/o de reaparición de disfunción cardiovascular, es necesario considerar la presencia de IFI por *Candida*. La aproximación tradicional que se realiza en pacientes críticos en quienes se sospecha un segundo evento infeccioso es la evaluación sistemática de las complicaciones infecciosas más frecuentes como son la neumonía asociada a ventilación mecánica, la infección del torrente sanguíneo asociada a catéter venoso central, la infección del tracto urinario asociada a catéter urinario y la búsqueda de complicaciones locales en el paciente quirúrgico. Esta aproximación debería incorporar siempre una evaluación del riesgo de presentar una CI, ya que uno de los errores frecuentes que se cometen en este escenario es la no sospecha clínica de esta condición, haciéndose el diagnóstico en forma tardía. Ante la ausencia de un cuadro clínico específico se ha sugerido que para favorecer el diagnóstico clínico precoz de esta condición sería necesario el reconocimiento de los factores de riesgo clínicos y de la presencia de colonización por *Candida spp*³.

Las especies de *Candida* son parte frecuente de la microbiota comensal de individuos sanos, pero, en condiciones de paciente inmunocomprometido, exposición a antimicrobianos e invasión por dispositivos biomédicos, este hallazgo puede traducir una infección sistémica. Los **pacientes críticos** son una población en los que se concentran estos factores de riesgo, motivo que explica el elevado riesgo de desarrollar CI en este grupo, en comparación con pacientes de menor complejidad.

Diagnóstico:

La candidemia es la entidad clínica mejor estudiada dentro de las IFI, ya que el diagnóstico está claramente estandarizado. Su presentación suele ser tardía (alrededor de la tercera semana de estancia en el hospital) y no hay ningún signo clínico ni de laboratorio que nos permita diferenciarla de una infección del torrente circulatorio causada por otro patógeno¹². Quizás pueda mencionarse que en el paciente no neutropénico la elevación de la procalcitonina sérica es menor que en caso de una bacteriemia²⁶.

Desde un punto de vista académico, se **requiere la identificación histológica de invasión tisular por *Candida* spp.** Ello no es factible en la mayoría de pacientes ingresados y, si cabe, aún menos en el enfermo crítico. Por el contrario, un hecho muy frecuente es la aparición de colonización por *Candida* spp. en lugares no estériles. Ello no es suficiente para considerar un caso de infección y administrar tratamiento antifúngico, pero debe alertarnos de la posibilidad de estar ante una candidiasis diseminada, lo cual sí nos obliga a iniciar tratamiento¹².

Debemos basarnos en algunas herramientas que nos ayuden a discernir qué paciente tienen una alta probabilidad de desarrollar una CI y que, por tanto, se beneficiarán del tratamiento anticipado²⁷.

Para ello contamos especialmente con los **índices clínicos predictores de CI (Tabla 3)** y con la **determinación de biomarcadores** de *Candida* spp.

Entre los primeros, el **índice de Pittet** fue descrito en pacientes quirúrgicos y puede ser de utilidad, pero requiere cultivos cuantitativos, lo que puede suponer una sobrecarga asistencial para un Servicio de Microbiología. Este estudio mostró que un índice de colonización corregido >0.4 tiene un valor predictivo positivo y un valor predictivo negativo del 100%²⁸. Piarroux et al.²⁹ publicaron los resultados de un estudio de intervención en pacientes con colonización candidiásica, con más de 5 días de estancia en la UCI, tratados con fluconazol, que presentaron un índice de colonización corregido >0.4 y compararon la incidencia de CI en este grupo con otro grupo histórico no tratado. Demostraron que la tasa de CI descendió del 7 al 3.8% ($p = 0.033$) en el grupo tratado con azoles. El valor de estos índices para el diagnóstico y manejo clínico no ha sido establecido en pacientes médicos³⁰.

Tabla 3. Diferentes índices clínicos descritos para determinar el riesgo de desarrollo de candidiasis invasiva.

Nombre, Referencia	Características de los pacientes incluidos en el estudio	Cálculo	Punto de corte	Sensibilidad/especificidad	VPP/VPN
Índice de colonización de Pittet ²⁸	• Pacientes críticos quirúrgicos	Relación entre el número de lugares (no incluye sangre) colonizados por <i>Candida</i> spp. y el número total de sitios cultivado	≥0,5	100/69%	0,66/1
Índice de colonización corregido de Pittet ²⁸	• Pacientes críticos quirúrgicos	Relación entre el número de lugares con colonización pesada ^a por <i>Candida</i> spp. y el número total de sitios cultivado	≥0,4	100/100%	1/1
<i>Candida</i> score ³¹	• Pacientes ingresados en la UCI • Al menos 7 días de estancia	• Colonización multifocal (1 punto) • Cirugía (1 punto) • Nutrición parenteral (1 punto) • Sepsis grave (2 puntos) ≥4 días en la UCI más: + Ventilación mecánica ≥48 h + Uso de antibióticos + Presencia de al menos uno de los siguientes: • Cirugía mayor • Pancreatitis • Nutrición parenteral • Terapia de reemplazo renal • Terapia inmunosupresora (incluye esteroides)	≥3	77,6/66,2%	0,138/0,977
Índice Ostrosky-Zeichner ⁵⁷	• Pacientes inmunocompetentes • Sin tratamiento antifúngico previo	≥4 días en la UCI más: + Ventilación mecánica ≥48 h + Uso de antibióticos + Presencia de al menos uno de los siguientes: • Cirugía mayor • Pancreatitis • Nutrición parenteral • Terapia de reemplazo renal • Terapia inmunosupresora (incluye esteroides)	NA	50/83%	0,10/0,97
Nebraska Medical Center Rule ⁵⁷	• Sin tratamiento antifúngico previo	≥4 días en la UCI más: • Antibióticos de amplio espectro (BSAbx) • Presencia de CVC • Cirugía abdominal • Tratamiento con corticoides • Nutrición parenteral (NPT) • Media de duración de estancia antes de ingreso en la UCI	2,45	84,1/60,2%	0,047/0,994

VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo

^a Colonización pesada: Crecimiento de *Candida* spp. ≥10⁵ cfu/ml.

NMC Rule: (1,537 × BSAbx^b) + (0,873 × CVC^b) + (0,922 × TPN^b) + (0,402 × esteroides^c) + (0,879 × cirugía abdominal) + (0,039 × Media de duración de estancia antes de ingreso en la UCI)

^bDías 1 to 3 en UCI.

^cDías -7 to 3 en UCI

Extraído de: Garnacho-Montero J, Díaz-Martín A, Ruiz-Pérez De Piappón M, García-Cabrera E. Infección fúngica invasiva en los pacientes ingresados en las áreas de críticos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 30: 338-43.

En un estudio prospectivo llevado a cabo en 1.720 pacientes ingresados en la UCI durante más de 7 días se comparó a pacientes colonizados con aquellos con diagnóstico de certeza de infección fúngica invasiva por *Candida* y se construyó el denominado "**Candida score**". La puntuación >2.5 predice una infección por *Candida* con una sensibilidad del 81% y una especificidad del 74%¹⁷. Un estudio prospectivo posterior que incluyó a 1.107 pacientes críticos no neutropénicos confirmó la utilidad del **Candida score** ≥3 para discriminar la infección, y su sensibilidad, su especificidad y su valor predictivo positivo y negativo fueron superiores a los del índice de colonización de Pittet³¹. Dos estudios han corroborado la utilidad del *Candida* score para el diagnóstico de CI en pacientes críticos de más de 5 días de estancia o en el momento de presentación de shock séptico^{32,33}. Por tanto, pacientes con un **Candida score** ≥3

(especialmente con 4 o 5 puntos) deben considerarse con alta sospecha de CI (siempre y cuando esté presente la colonización multifocal) e iniciar tratamiento antifúngico anticipado. No obstante, no hay datos para afirmar que esta estrategia modifique el pronóstico.

En cuanto a los **biomarcadores**, el más analizado es el **(1,3)- β -D-glucano**, aunque con resultados no concluyentes. El (1,3)- β -D-glucano, es un componente de la pared celular del hongo que puede también detectarse en otras infecciones fúngicas (*Aspergillus*, *Fusarium*, *Scedosporium*, *Pneumocystis jirovecii*), y también se han descrito falsos positivos en caso de bacteriemia por grampositivos, hemodiálisis, uso de albúmina, inmunoglobulinas y antibióticos³⁴. El uso de este **biomarcador** junto con el **Candida score** incrementa la rentabilidad diagnóstica al diferenciar la mera colonización de la candidiasis invasiva³¹.

Pese a estos avances, aún se espera un mayor desarrollo y validación de estas nuevas técnicas, por lo que el grado de sospecha clínica y la estratificación de riesgo según sea la presencia de colonización por *Candida* y/o factores de riesgo se mantienen como el eje diagnóstico¹².

Si se configura el escenario de sospecha clínica de IFI por *Candida* spp, lo recomendado entonces es la toma de cultivos (sangre y de otros sitios bajo la sospecha clínica) e inicio de terapia antifúngica.

Profilaxis en pacientes críticos de alto riesgo:

Las principales razones para el posible efecto beneficioso de la profilaxis con azoles de la infección fúngica en el paciente crítico de

alto riesgo son la dificultad de establecer un diagnóstico de certeza, la nula especificidad de los signos de la IFI, el frecuente retraso del tratamiento antifúngico y la morbilidad y mortalidad asociadas a estas infecciones¹². Se han realizado diversos ensayos clínicos con fluconazol o ketaconazol que han sido analizados conjuntamente en 3 metaanálisis.

Shorr et al³⁵. y Vardakas et al³⁶. realizaron sendos metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados en los que se evaluaron la profilaxis con azoles en pacientes críticos quirúrgicos. Ambos concluyeron que existe una reducción de la incidencia de infecciones fúngicas, aunque sin impacto en la mortalidad. Por contra, un metaanálisis que incluyó 12 estudios que se llevaron a cabo en pacientes críticos no neutropénicos (8 con fluconazol y 4 con ketaconazol) concluyó que la profilaxis con azoles reducía la mortalidad (RR, 0.76; IC del 95%, 0.59-0.97) y la incidencia de infección fúngica invasiva (RR, 0.46; IC del 95%, 0.31-0.68)³⁷. No obstante, hay que resaltar que con esta estrategia existe la posibilidad de un incremento de las resistencias a azoles o de desarrollo de infecciones por especies de no-albicans³⁶.

Por tanto, la profilaxis antifúngica sistémica con fluconazol no está indicada en todo paciente que se encuentre en situación crítica por el impacto ecológico que puede ocasionar y porque su beneficio en términos de mortalidad es discutible. Por ello, quizá solo debe plantearse en pacientes de alto riesgo ingresados en unidades de críticos con elevada incidencia de infección fúngica y considerarla además en pacientes trasplantados de órganos sólidos³⁸.

Tratamiento de la infección por *Candida* spp.:

Existen varias recomendaciones que permiten guiar al clínico en el tratamiento de la CI. Actualmente son las Guías de Práctica Clínica

de la Infectious Diseases Society of America (**IDSA**)³⁸, las recomendaciones del panel de expertos de la European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (**ESCMID**)³⁹ y el documento de consenso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (**SEIMC**)⁴⁰ las que nos permiten enfocar y dirigir con mayor evidencia científica el tratamiento de las candidemias (**Tabla 4**) y otras formas de candidiasis invasivas (**Tabla 5**)⁴¹.

Tabla 4. Resumen de las recomendaciones en el tratamiento de la candidemia de las guías IDSA, ESCMID y SEIMC. Solo se incluyen las recomendaciones de primera línea (se excluyen comentarios acerca de tratamientos alternativos).

Forma clínica o etiología	IDSA	ESCMID	SEIMC	Comentarios
Candidemia en paciente no neutropénico:				El tratamiento deberá continuarse hasta 2 semanas desde la constatación del primer hemocultivo negativo y resolución de los síntomas atribuibles a la candidemia en pacientes sin complicaciones metastásicas
Paciente inestable (APACHE II ≥ 15) o criterios de sepsis grave o consumo previo de azoles o sospecha de candidemia por <i>Candida</i> resistente a azoles	Candina	Candina	Candina	
Paciente estable sin consumo previo de azoles	Fluconazol	Fluconazol	Fluconazol	
Candidemia en paciente neutropénico	Candina o FLAnB Fluconazol en pacientes estables	Candina en pacientes sin criterios de sepsis grave y función renal y hepática normal	Candina o FLAnB	No existen ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con neutropenia y candidemia y las recomendaciones se basan en subanálisis de los grandes ensayos clínicos que incluyeron pacientes neutropénicos. El tratamiento deberá continuarse hasta 2 semanas desde la constatación del primer hemocultivo negativo, resolución de los síntomas atribuibles a la candidemia y recuperación de la neutropenia en pacientes sin complicaciones metastásicas
Candidemia por <i>C. albicans</i>	Cambio de tratamiento a fluconazol en pacientes en tratamiento con candinas	Fluconazol en paciente estable y candidemia no complicada. Cambio de tratamiento a fluconazol en pacientes en tratamiento con candinas	Si el paciente recibe candina o anfotericina B y la especie es sensible al fluconazol, cambiar a fluconazol	
Candidemia por <i>C. glabrata</i>	Candina. No se recomienda cambio a fluconazol o voriconazol. Mantener azol en pacientes que evolucionen bien con este tratamiento	Candina. Mantener azol en pacientes que evolucionen bien con este tratamiento	Candina o FLAnB. Mantener azol en pacientes que evolucionen bien con este tratamiento. Si el paciente recibe candina o anfotericina B y la especie es sensible a fluconazol, cambiar a fluconazol	
Candidemia por <i>C. parapsilosis</i>	Fluconazol. Si el paciente recibe candina y evoluciona favorablemente, se contempla mantener el mismo tratamiento	Azol. Cambio a azol en pacientes en tratamiento con candina, independientemente de la evolución clínica del paciente.	Fluconazol. Si el paciente recibe candina o anfotericina B y la especie es sensible al fluconazol, cambiar a fluconazol	
Candidemia por <i>C. krusei</i>	Sin recomendación específica	Candina	Candina o LAnB o voriconazol	

APACHE: acute physiology and chronic health evaluation; FLAnB: formulaciones lipídicas de anfotericina B; LAnB: anfotericina B liposomal.

Extraído de: Cervera C. Candidemia y candidiasis invasora en el adulto. Formas clínicas y tratamiento. Enferm Infecc Microbiol Clin 2012; 30: 483-491.

Tabla 5. Resumen de las recomendaciones para el tratamiento de la CI según su localización de las guías IDSA, ESCMID y SEIMC. Solo se incluyen las recomendaciones de primera línea (se excluyen comentarios acerca de tratamientos alternativos).

Forma clínica o etiología	IDSA	ESCMID	SEIMC	Comentarios
Esofagitis por <i>Candida</i>	Fluconazol (200 o 400 mg/día) o candina o anfotericina B	Sin recomendación específica.	Fluconazol (200 o 400 mg/día) o candina o anfotericina B	La dosis recomendada de fluconazol oscila entre 200 y 400 mg/día, y la duración es de entre 2 y 3 semanas. La formulación oral se prefiere si el paciente la tolera. La única candina que tiene indicación por ficha técnica para el tratamiento de la candidiasis esofágica es la micafungina. Fluconazol si no hay consumo previo de azoles y la especie de <i>Candida</i> es sensible al fluconazol.
Peritonitis por <i>Candida</i>	Sin recomendación específica	Sin recomendación específica	Sin recomendación específica	Candinas en pacientes con consumo previo de azoles o especies resistentes a azoles. Recientemente se ha publicado un estudio que muestra que el voriconazol tiene una eficacia similar a la anfotericina B en el tratamiento de la candidiasis ocular asociada a candidemia.
Candidiasis ocular	Lesiones graves o con afectación de la mácula: anfotericina B + 5F. Fluconazol (400-800 mg/día) en formas menos graves. Valorar cirugía y anfotericina B intravítrea	Sin recomendación específica	Anfotericina B + 5F o fluconazol. Valorar cirugía	En los casos en que no pueda realizarse cirugía de recambio valvular está indicada la supresión a largo plazo (años) con fluconazol.
Endocarditis e infección de dispositivos intracardiacos	FLAnB ± 5F o AnB-d ± 5F o candina a dosis elevadas ^a . Se recomienda siempre cirugía de sustitución valvular. Recambio del dispositivo intracardiaco en el caso de infección del mismo	FLAnB + 5F o candina + 5F	AnB ± 5F o candina a dosis elevadas ^a . Se recomienda siempre cirugía de sustitución valvular. Fluconazol en especies de <i>Candida</i> sensible al mismo. Recambio del dispositivo intracardiaco en el caso de infección del mismo	La duración del tratamiento después de la cirugía será de 6 semanas (endocarditis o cabilitis de marcapasos) o 4 semanas (infección de la bolsa o del generador).
Infección urinaria	No tratar pacientes asintomáticos salvo en caso de neonatos, neutropenia o pacientes que se van a someter a manipulación urinaria, en los que se aconseja fluconazol o anfotericina B. Cistitis o pielonefritis por <i>Candida</i> sensible a azoles: fluconazol (dosis de 200 mg/día en cistitis y de 200-400 mg/día en pielonefritis). Cistitis o pielonefritis por <i>Candida</i> resistente a azoles: anfotericina B ± 5F oral o 5F oral en cistitis. Bola fúngica urinaria: cirugía y fluconazol.	Sin recomendación específica	No tratar pacientes asintomáticos salvo en caso de neonatos, neutropenia o pacientes que se van a someter a manipulación urinaria, en los que se aconseja fluconazol. Pielonefritis: Fluconazol. Bola fúngica urinaria: Cirugía y fluconazol o irrigación local con anfotericina B	La mayor parte de pacientes en los que se aísla <i>Candida</i> en orina están asintomáticos y la retirada de los factores de riesgo tiene una eficacia similar al tratamiento antifúngico
Candidiasis osteoarticular	Osteomielitis: fluconazol 400 mg/día durante 6-12 meses o FLAnB 3-5 mg/kg durante 2 semanas seguido de fluconazol 6-12 meses. Artritis séptica: fluconazol 400 mg/día durante 6 semanas o FLAnB 3-5 mg/kg durante 2 semanas seguido de fluconazol. Infección protésica: retirada de prótesis y tratamiento antifúngico durante 6 semanas (fluconazol, FLAnB o anfotericina B-d o candina). Si no se puede retirar la prótesis, supresión crónica con fluconazol	Sin recomendación específica	Fluconazol (6 mg/kg/día) o FLAnB durante 6 semanas en artritis o 6-12 meses en osteomielitis. Valorar el desbridamiento quirúrgico	Las recomendaciones se basan en muy pocos casos procedentes de reportes y pequeñas series de casos
Candidiasis del sistema nervioso central	FLAnB (3-5 mg/kg/día) ± 5F durante un tiempo variable (semanas) seguido de fluconazol oral (400-800 mg/24 h). Retirada del shunt ventricular	Sin recomendación específica	FLAnB (3-5 mg/kg/día) ± 5F durante un tiempo variable (semanas) seguido de fluconazol oral (400-800 mg/24 h). Retirada del shunt ventricular	La forma clínica más frecuente es la meningitis posquirúrgica en pacientes con derivación ventricular
Candidiasis crónica diseminada	Fluconazol (400 mg/día) en pacientes estables. FLAnB o anfotericina B-d para pacientes graves o con enfermedad refractaria	Sin recomendación específica	Fluconazol (400 mg/día) en pacientes estables. LAnB o AnB-d para pacientes graves o con enfermedad refractaria	La adición de corticoides a dosis ≥0,5 mg durante un mínimo de 3 semanas puede mejorar el pronóstico de los pacientes

Anfotericina B-d: anfotericina B deoxicolato; FLAnB: formulaciones lipídicas de anfotericina B; 5F: flucitosina.

Extraído de: Cervera C. Candidemia y candidiasis invasora en el adulto. Formas clínicas y tratamiento. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 30: 483-491.

***Tratamiento antifúngico anticipado:** Lo definimos como el inicio precoz de un tratamiento antifúngico en pacientes colonizados por *Candida* spp. junto con la presencia de factores de riesgo, pero sin diagnóstico de candidemia u otra IFI. El simple hecho de presentar colonización por *Candida* spp. no indica que debamos iniciar

tratamiento, y ha de precisarse qué pacientes se beneficiarían de un tratamiento antifúngico anticipado¹².

***Tratamiento de la candidemia/candidiasis invasiva:** Es cierto que algunos episodios de candidemia pueden ser transitorios y autolimitados, pero no existe posibilidad de discernir cuál de ellos se asociará con complicaciones tardías a distancia tales como endocarditis, osteomielitis o endoftalmitis. Por ello, debe tratarse por vía intravenosa a todos los pacientes críticos con candidemia, y su inicio debe ser precoz, dado que un retraso en el inicio del tratamiento se asocia con una mayor mortalidad⁴². Por otra parte, se sabe que la presencia de candidemia es un factor de riesgo para recibir un tratamiento empírico inadecuado en pacientes críticos con sepsis⁴³, lo que pone de manifiesto que en la práctica diaria el inicio de tratamiento antifúngico en muchas ocasiones se retrasa hasta la confirmación de la candidemia, lo cual puede, al menos en parte, explicar la elevada mortalidad de este proceso. Aunque es un tema controvertido, en el paciente crítico se recomienda la retirada de los catéteres venosos en caso de candidemia¹².

***Elección del antifúngico:** Existen diversas opciones eficaces para el tratamiento de la candidemia. Estas pautas terapéuticas incluyen **fluconazol, formulaciones lipídicas de anfotericina B, voriconazol o equinocandinas**. En general, la elección de la terapia inicial cuando aún no se ha identificado la especie estará condicionada por la situación clínica y la exposición previa a fluconazol.

En la actualidad, las **equinocandinas** (caspofungina, micafungina y anidulafungina) figuran como primera opción en el

tratamiento de una candidemia o CI de presentación grave, o si el enfermo ha recibido previamente fluconazol⁴¹.

Pruebas de sensibilidad de los antifúngicos:

Todos los grandes esfuerzos que se han puesto en práctica para estandarizar y poder hacer reproducibles los métodos de prueba para medir la sensibilidad de los hongos a los diferentes antifúngicos han resultado en el desarrollo del **Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) M27-A3** y del **European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)**^{44,45,46}.

Las interpretaciones de los diferentes puntos de corte de sensibilidad tienen en cuenta tanto la **concentración mínima inhibitoria** (CMI), así como las **propiedades farmacocinéticas** y **farmacodinámicas** de los antifúngicos. Se han establecido los puntos de corte para la mayoría, pero no todos, de los diferentes antifúngicos hacia las cinco especies más importantes de *Candida* de la práctica clínica⁴⁷. (**Tabla 6**).

En muchos casos, se ha visto como estos puntos de corte microbiológicos se han ido modificando en comparación con los usados previamente. Por ejemplo, el punto de corte de sensibilidad a fluconazol para *Candida albicans* fue ≤ 8 mg/l. Con la nueva interpretación, este valor de sensibilidad se ha reducido a ≤ 2 mg/l. Para *C. glabrata*, no existen puntos de corte establecidos sobre la sensibilidad a fluconazol, itraconazol, posaconazol o voriconazol³⁸.

Cuando no es posible establecer un punto de corte microbiológico, se recurre al **valor de corte epidemiológico** (VCE)

que se fundamenta en una revisión de la distribución de las diferentes CMI de las distintas especies. El VCE se define como el valor CMI que excluye las cepas aisladas de tipo no salvaje que probablemente exhiban una resistencia mediada por alguna mutación. Este VCE es particularmente útil para detectar la aparición de resistencias a antifúngicos en una especie determinada de *Candida* en un hospital³⁸.

Tabla 6. Puntos de corte de los diferentes antifúngicos para las especies más comunes de *Candida*. Abreviaciones: I, intermedio; CMI, concentración mínima inhibitoria; R, resistente; S, sensible; SDD, sensible dosis-dependiente. CLSI.

<i>Candida</i> Organism	Antifungal Agent	Clinical Breakpoint, µg/mL ^a			
		S	SDD	I	R
<i>C. albicans</i>	Fluconazole	≤2	4		≥8
	Itraconazole	≤0.12	0.25–0.5		≥1
	Voriconazole	≤0.12		0.25–0.5	≥1
	Posaconazole				
	Anidulafungin	≤0.25		0.5	≥1
	Caspofungin	≤0.25		0.5	≥1
	Micafungin	≤0.25		0.5	≥1
<i>C. glabrata</i>	Fluconazole		32		≥64
	Itraconazole				
	Voriconazole				
	Posaconazole				
	Anidulafungin	≤0.12		0.25	≥0.5
	Caspofungin	≤0.12		0.25	≥0.5
	Micafungin	≤0.06		0.12	≥0.25
<i>C. parapsilosis</i>	Fluconazole	≤2	4		≥8
	Itraconazole				
	Voriconazole	≤0.12		0.25–0.5	≥1
	Posaconazole				
	Anidulafungin	≤2		4	≥8
	Caspofungin	≤2		4	≥8
	Micafungin	≤2		4	≥8
<i>C. tropicalis</i>	Fluconazole	≤2	4		≥8
	Itraconazole				
	Voriconazole	≤0.12		0.25–0.5	≥1
	Posaconazole				
	Anidulafungin	≤0.25		0.5	≥1
	Caspofungin	≤0.25		0.5	≥1
	Micafungin	≤0.25		0.5	≥1
<i>C. krusei</i>	Fluconazole				
	Itraconazole				
	Voriconazole	≤0.5		1	≥2
	Posaconazole				
	Anidulafungin	≤0.25		0.5	≥1
	Caspofungin	≤0.25		0.5	≥1
	Micafungin	≤0.25		0.5	≥1

Extraído de: Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2016; 1:9-45.

Actualmente, la resistencia a antifúngicos por parte de *C. albicans* es poco común. Estudios actuales de vigilancia y resistencia sugieren un incremento de la resistencia a los azoles de entre los aislamientos de *C. glabrata*^{48,49}. Una tendencia algo similar hacia las equinocandinas ha comenzado a describirse en una pequeña proporción de crecimientos de *C. glabrata*⁵⁰.

Aunque se han establecido puntos de corte de CMI para las equinocandinas, una CMI de ≤ 2 mg/l abarca >99 % de todos los aislamientos clínicos de *Candida spp* sin dividir por ningún grupo de especies, y representa una concentración fácil de mantener durante todo el intervalo de administración. Las infecciones causadas por *Candida* en este rango de CMI probablemente responderán al tratamiento⁵⁰.

El valor de las diferentes pruebas de sensibilidad para otras especies de *Candida* queda menos claro, aunque la resistencia de *C. tropicalis* y *C. parapsilosis* que se ha observado sobre todo en centros sanitarios, se ha relacionado con un uso excesivo de antifúngicos. Es por ello que todas las pruebas de sensibilidad/resistencia se utilizan cada vez más para guiar el manejo de la candidemia y las otras formas de candidiasis invasiva^{51,52}.

Caspofungina, anidulafungina y micafungina sólo están disponibles como presentaciones parenterales³⁸. Las CMI, es decir, la concentración más baja de un fármaco (antifúngico), capaz de inhibir el crecimiento visible de un microorganismo (hongo) después de su cultivo en presencia del agente y que permite establecer puntos de corte de sensibilidad y resistencia de las equinocandinas suelen ser bajas para la mayoría especies de *Candida*, incluyendo *C. glabrata* y *C. krusei*^{53,54}. Sin embargo, recientes publicaciones sobre series de casos han descrito fallos en el tratamiento asociados a cepas resistentes de

C. glabrata. *Candida parapsilosis* exhibe CMI innatamente superiores a las equinocandinas comparado con las demás especies de *Candida*, lo que ha aumentado la preocupación de que *C. parapsilosis* sea menos sensible a las equinocandinas^{50,55}.

Todas las equinocandinas poseen **mínimos efectos adversos**. Las propiedades farmacológicas en pacientes adultos también son muy similares, y cada una se administra una vez al día por vía intravenosa. Alcanzan concentraciones terapéuticas en casi todos los sitios de infección con la excepción de los ojos, el sistema nervioso central y la orina⁵⁶. Su principal ruta de eliminación es la degradación no enzimática. Ninguna de las equinocandinas requiere ajuste de dosis para insuficiencia renal o en caso de requerir el uso de técnicas dialíticas. Tanto la caspofungina como la micafungina presentan metabolismo hepático mínimo, pero ninguno de las dos son un sustrato principal para la actividad del citocromo P450. Caspofungina es la única equinocandina en la que se recomienda la reducción de dosis para pacientes con disfunción hepática de moderada a grave. Los regímenes habituales de dosificación intravenosa para candidiasis invasiva son: caspofungina, dosis de carga de 70 mg, luego 50 mg al día; anidulafungina, dosis de carga de 200 mg, luego 100 mg al día; y micafungina, 100 mg diarios (no se necesita dosis de carga)³⁸.

Una vez que el paciente está estable y si se trata de *Candida* spp. sensible al fluconazol, pueden completarse los 14 días de tratamiento tras la negativización del hemocultivo con fluconazol. El fluconazol es el fármaco de elección en cuadros no graves y siempre que el paciente no haya recibido recientemente este azol^{38,40}. La anfotericina B liposomal presenta la misma eficacia clínica que las equinocandinas, pero la tasa de efectos adversos (especialmente insuficiencia renal y reacciones relacionadas con la perfusión) es más elevada que con las candinas¹².

No se recomienda el uso de asociaciones de antifúngicos para el tratamiento de la candidemia. El empleo de 2 antifúngicos podría considerarse en casos de mala evolución, con candidemia persistente después de la retirada del catéter venoso central, especialmente si el paciente está neutropénico^{12,40}.

Tres importantes ensayos clínicos han evaluado las equinocandinas disponibles en la actualidad. El primero en publicarse comparó **caspofungina** con **anfotericina B deoxicolato** en 239 pacientes con CI (81% de ellos con candidemia)⁵⁷. En el análisis primario de eficacia (curación clínica y micológica al final del tratamiento intravenoso) la tasa de éxito fue similar en los dos brazos (73.4% versus 61.7%, respectivamente). Sin embargo, al evaluar los pacientes que habían recibido más de 5 días de tratamiento, la tasa de éxito fue significativamente superior con la caspofungina (80.7% versus 62.8%; $p = 0.03$). Al analizar los resultados en los pacientes con candidemia se observó una tendencia a mayor curación con la caspofungina, que casi alcanza significancia estadística (71.7% versus 62.8%; $p = 0.06$). Al analizar la seguridad, la tasa de complicaciones y el número de abandonos del tratamiento fue significativamente superior en el brazo de anfotericina B.

Posteriormente se publicó el ensayo clínico que comparó **micafungina** con **anfotericina B liposomal** (3 mg/kg/día)⁵⁸. Al igual que en el caso anterior, el análisis primario de eficacia (similar objetivo) demostró equivalencia de ambos tratamientos, tanto globalmente (71.6% versus 68.2%) como en los pacientes con candidemia (90.6% versus 90.8%). El deterioro de la función renal y el abandono del tratamiento por insuficiencia renal fue más frecuente en el grupo de anfotericina B liposomal, mientras que más pacientes con micafungina (7 frente a 3) tuvieron que abandonar el tratamiento por disfunción hepática.

Por último, se debe mencionar un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego de Reboli et al. que comparó **anidulafungina** frente a **fluconazol** en pacientes con CI⁵⁹. En él se incluyeron 245 pacientes, y la tasa de éxito en el análisis primario de eficacia (curación clínica y micológica al final del tratamiento intravenoso) fue significativamente superior en el grupo de la anidulafungina (75.6%) que con el fluconazol (60.2%) (IC del 95%, 3.9-27.0). Sin embargo, al retirar del análisis un centro que había incluido el 10% de los pacientes seleccionados, la eficacia continuaba siendo superior en el grupo de la anidulafungina, si bien no alcanzaba significación estadística (73.2% versus 61.1%).

Posteriormente se han publicado análisis secundarios de estos 3 ensayos clínicos para evaluar los resultados en el subgrupo de pacientes ingresados en la UCI (**Tabla 7**). En general se confirman los resultados obtenidos en la cohorte total, aunque con menor tasa de eficacia clínica en los enfermos críticos que en la población general¹².

Tabla 7. Comparación de los subanálisis realizados en pacientes críticos de los ensayos clínicos que evaluaron la eficacia y la seguridad de las tres candidinas en el tratamiento de la candidiasis invasiva.

Autor	DiNubile MJ ⁴⁸		Dupont BF ⁴⁹		Kett DH ⁵⁰	
	CAS	ANFO	MICA	ABL	ANID	FLUC
Pacientes (n)	40	57	120	110	89	74
APACHE II ^a	17,5 ^c	18,6 ^c	18,4 ^c	17,8 ^c	18 ^c	17,3 ^c
Candidemia (%)	80 ^c	82,5 ^c	81,7 ^c	85,5 ^c	95,5 ^c	93,2 ^c
Curación clínica (%)	67,5 ^c	56,1 ^c	62,5 ^c	66,4 ^c	68,6 ^c	46,4 ^c
Mortalidad (%)	45 ^{b,e}	40,4 ^{b,e}	38,3 ^{c,e}	34,5 ^{c,e}	17,1 ^{d,e}	28,6 ^{d,e}
Abandono de tratamiento por efectos adversos (%)	0	17	ND	ND	14	23,4

CAS: caspofungina; ANFO: anfotericina B deoxicolato; MICA: micafungina; ABL: anfotericina B liposomal; ANID: anidulafungina; FLUC: fluconazol; ND: no disponible.

^a Mediana.

^b Mortalidad cruda al final de la evaluación (6-8 semanas).

^c Mortalidad cruda a los 30 días.

^d Mortalidad cruda a los 28 días.

^e Sin diferencias significativas entre los dos brazos de tratamiento.

Extraído de: Garnacho-Montero J, Díaz-Martín A, Ruiz-Pérez De Piappón M, García-Cabrera E. Infección fúngica invasiva en los pacientes ingresados en las áreas de críticos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 30: 338-43.

Un ensayo clínico (Pappas et al.)⁶⁰ ha comparado 2 equinocandinas entre sí. En este caso se evaluó la dosis estándar de

caspofungina con 2 dosis de **micafungina** (100 o 150 mg) en 595 pacientes con candidiasis invasiva. La curación clínica y microbiológica fue similar en los 3 brazos del estudio; no hubo diferencias estadísticamente significativas en relación a la mortalidad ni a los efectos adversos. Se observó una tendencia no estadísticamente significativa (71.4% vs 76.4%) a “peores” resultados en cuanto a curación microbiológica cuando se empleó 150 mg de micafungina vs 100 mg, respectivamente (Mediana de tiempo en alcanzar hemocultivos negativos: 2 días con micafungina 100 mg y en el grupo de caspofungina; 3 días en el grupo de 150 mg de micafungina).

Situaciones especiales:

***Aislamiento de *Candida* spp. en orina:** La candiduria afecta hasta al 25% de los pacientes críticos con estancia superior a una semana en la UCI y se asocia con una mayor mortalidad. El riesgo de candiduria en pacientes críticos se relaciona con el sexo femenino, la edad superior a 65 años, el tiempo de estancia hospitalaria antes de ingreso en la UCI, la diabetes mellitus, la ventilación mecánica (VM) y el tratamiento antibiótico previo. El 8% de los pacientes con candiduria desarrollan candidemia por la misma especie. Hay que admitir que en la mayoría de los pacientes el aislamiento de *Candida* spp. en orina representa una mera colonización y solo de forma excepcional se trata de una verdadera infección ascendente o invasiva⁶¹. La sola retirada del catéter urinario logra la erradicación de la candiduria en más del 40% de los pacientes. El fluconazol es el antifúngico que más altas concentraciones alcanza en orina. Tanto las formulaciones lipídicas de anfotericina B como las equinocandinas alcanzan bajas concentraciones en orina. No se aconseja el tratamiento sistémico con antifúngicos de la candiduria asintomática en el paciente crítico no neutropénico,

excepto en caso de manipulación de la vía urinaria y obstrucción urinaria. Tampoco está indicado el empleo de irrigaciones vesicales con anfotericina B. Si la candiduria es parte de una colonización multifocal y consideramos una alta probabilidad de CI en base a las herramientas diagnósticas, utilizaremos tratamiento antifúngico sistémico según lo antes indicado³⁸.

***Aislamiento de *Candida* spp. en muestras respiratorias:**

Un hecho frecuente en el paciente crítico es el aislamiento de *Candida* spp. en muestras respiratorias, incluso las obtenidas por procedimientos invasivos. Una encuesta realizada entre intensivistas franceses puso de manifiesto la incertidumbre que crea entre los clínicos el aislamiento de *Candida* spp. en muestras respiratorias invasivas, y a menudo estos pacientes reciben tratamiento con azoles⁶². Sin embargo, diversos estudios han demostrado que en el paciente crítico no neutropénico dicho hallazgo no supone en absoluto el diagnóstico de neumonía^{63,64}. En un estudio prospectivo, ninguno de los 77 pacientes con aislamiento de *Candida* spp. en aspirado traqueal o lavado broncoalveolar presentaron datos histológicos de neumonía en la necropsia⁶⁵. Por tanto, la positividad de los cultivos respiratorios para *Candida* spp. (incluso los obtenidos con técnicas invasivas y con elevado recuento de colonias) en pacientes no neutropénicos no debe hacernos establecer el diagnóstico de neumonía. No obstante, sí debe alertarnos de ser un marcador de CI, especialmente si se demuestra este hongo en otras muestras no estériles¹².

****Candida* spp. en punta de catéter:** Es frecuente en pacientes críticos recibir un cultivo positivo para *Candida* spp. en punta de catéter sin candidemia concomitante. Este hecho genera siempre dudas sobre la actitud terapéutica a seguir, especialmente si el paciente está febril,

no hay un foco definido y no responde a antibioterapia de amplio espectro. Un estudio retrospectivo evaluó a 58 pacientes (91% en la UCI) con aislamiento de *Candida* spp. en punta de catéter, de los cuales 20 recibieron tratamiento antifúngico. No hubo diferencias en mortalidad entre los tratados y no tratados, y el análisis multivariante para ajustar por variables de confusión no demostró beneficio de la terapia antifúngica⁶⁶. Por el contrario, en otro estudio retrospectivo, el 11% de los pacientes con cultivo positivo de punta de catéter, desarrollaron en el seguimiento una candidemia o posible candidiasis invasiva que se asoció a mayor mortalidad, por lo que los autores sugieren iniciar tratamiento antifúngico. En la actualidad no se puede recomendar el inicio de tratamiento antifúngico en pacientes con positividad para *Candida* spp. en punta de catéter si no se demuestra candidemia. En el caso de coincidir con aislamiento de *Candida* spp. en fluidos no estériles, se manejará como antes se indicó, empleando terapia antifúngica en caso de estar justificada por las puntuaciones clínicas o por los biomarcadores de *Candida* spp¹².

4. PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS Y FARMACODINÁMICAS DE MICA FUNGINA.

Como se ha explicado anteriormente, la IFI es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes inmunodeficientes como lo son los pacientes críticos, neonatos, receptores de órganos sólidos, pacientes oncohematológicos, entre otros. En los últimos años 10 años, la incidencia de infecciones por *Candida* se ha incrementado de forma drástica.

Aunque *Candida albicans* continúa siendo la especie más prevalente, se está produciendo un incremento en la emergencia de infecciones por especies de *Candida* diferentes de *C. albicans* resistentes a diferentes antifúngicos⁶⁷.

En la actualidad, se dispone de muchos recursos terapéuticos de antifúngicos de uso sistémico: **polienos** (anfotericina B deoxicolato, formulaciones lipídicas de anfotericina B), **azoles** (fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, ravuconazol) y **equinocandinas** (caspofungina, micafungina y anidulafungina) con un mecanismo de acción diferente y, por lo tanto, un espectro antifúngico y de seguridad específico.

El 16 de marzo de 2005, la **US Food and Drug Administration** aprobó la micafungina para el tratamiento de candidemia, candidiasis aguda diseminada, peritonitis candidiásica, abscesos y candidiasis esofágica. Posteriormente, el 23 de enero de 2008 se aprobó para la profilaxis de infecciones candidiásicas en pacientes sometidos a trasplante de células hematopoyéticas.

En Europa, el 25 de abril de 2008 la **European Medicines Agency** autorizó la comercialización de micafungina en toda la Unión Europea para candidiasis invasora y en profilaxis de candidiasis en los pacientes sometidos a trasplante de médula ósea.

El 29 de febrero de 2008 la **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios** autorizó la comercialización de micafungina sódica para las mismas indicaciones aprobadas en Europa.

Estructura química.

La micafungina (FK 463) es un antifúngico soluble, de la familia de las equinocandinas sintetizada por el hongo *Coleophoma empetri* a través de la apertura enzimática del hexapéptido FR901370, producto natural del hongo. La incorporación de la cadena grasa N-acil proporciona el efecto antifúngico/antimicótico. La fórmula química C₅₆H₇₁N₉O₂₃S con un peso molecular de 1.270,28 g/mol/1.292,26 Da⁶⁸.

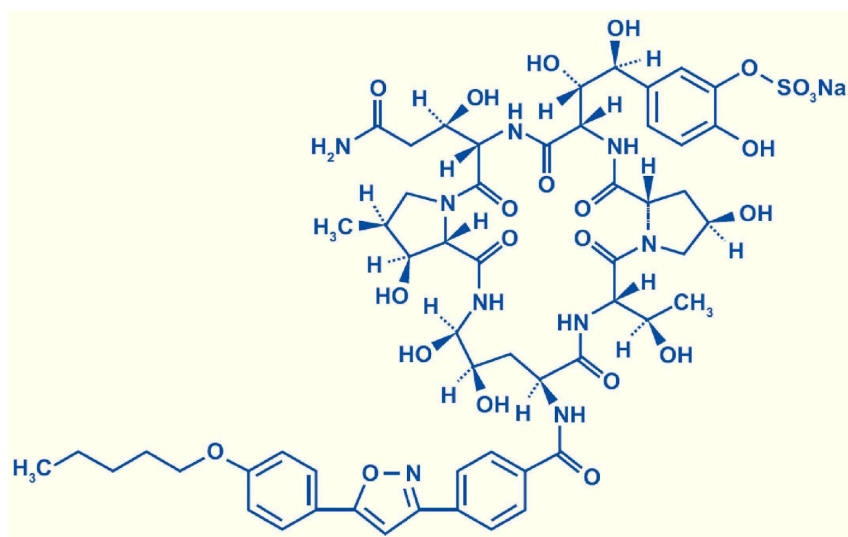


Imagen 2. Estructura química de la micafungina.

Farmacodinamia.

Mecanismo de acción:

Micafungina actúa, dependiente de la concentración, como un inhibidor no competitivo de la formación del enzima β -1,3-D glucano sintetasa, enzima necesaria para la síntesis de β -1,3-D glucano, un

polímero de la glucosa imprescindible para la estructura e integridad de la pared celular del hongo, común a la mayoría de los hongos patógenos. Una interrupción de la estructura de pared celular provoca inestabilidad osmótica y lisis celular. Es el componente más importante de la pared celular de hongos tipo *Candida*, *Aspergillus*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis* y *Paracoccidioides brasiliensis*. Los zigomicetos y *Cryptococcus* carecen de β -1,3-D glucano, lo que explicaría la pobre actividad de la micafungina contra este tipo de hongos^{69,70}.

Micafungina presenta actividad fungicida frente a la mayoría de las especies de *Candida* e inhibe de forma importante el crecimiento activo de las hifas de *Aspergillus*⁷¹.

Tiene efecto postantifúngico dependiente de la concentración frente a *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei* y *Candida tropicalis*. Hay evidencia in vitro del efecto sinérgico de la micafungina con polienos frente a *Aspergillus* y *Fusarium* y con azoles frente a *A. fumigatus*⁷².

Actividad antifúngica in vitro:

La micafungina muestra una amplia actividad in vitro frente a una gran variedad de levaduras y hongos.

En la **Tabla 6** se presentaron los **puntos de corte del CLSI** de los diferentes antifúngicos (incluida micafungina) para las especies más importantes de la práctica clínica de *Candida*³⁸.

A continuación, se presenta la más reciente publicación del **EUCAST**⁷³ donde se exponen las CMI de los antifúngicos para las diferentes especies de *Candida*.

MIC method (EUCAST standardised broth microdilution method) Medium: RPMI1640-2% glucose, MOPS buffer Inoculum: Final 0.5x10 ⁵ – 2.5x10 ⁵ cfu/mL Incubation: 18-24h Reading: Spectrophotometric, complete (>90%) inhibition for amphotericin B but 50% growth inhibition for other compounds Quality control: <i>C. parapsilosis</i> ATCC 22019 or <i>C. krusei</i> ATCC 6258																
Antifungal agent	MIC breakpoint (mg/L)															
	<i>C. albicans</i>		<i>C. dubliniensis</i>		<i>C. glabrata</i>		<i>C. krusei</i>		<i>C. parapsilosis</i>		<i>C. tropicalis</i>		<i>C. guilliermondii</i>		Non-species related breakpoints ¹	
	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >
Amphotericin B	1	1	IE	IE	1	1	1	1	1	1	1	1	IE	IE	IE	IE
Anidulafungin	0.032	0.032	IE	IE	0.064	0.064	0.064	0.064	0.002	4	0.064	0.064	IE ²	IE ²	IE	IE
Caspofungin	Note ³	Note ³	IE	IE	Note ³	Note ³	Note ³	Note ³	Note ³	Note ³	Note ³	Note ³	IE ²	IE ²	IE	IE
Fluconazole	2	4	IE	IE	0.002	32	-	-	2	4	2	4	IE ²	IE ²	2	4
Isavuconazole	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE
Itraconazole	0.064	0.064	0.064	0.064	IE ²	IE ²	IE ²	IE ²	0.125	0.125	0.125	0.125	IE ²	IE ²	IE	IE
Micafungin	0.016	0.016	IE	IE	0.032	0.032	IE ⁴	IE ⁴	0.002	2	IE ⁴	IE ⁴	IE ⁴	IE ⁴	IE	IE
Posaconazole	0.064	0.064	0.064	0.064	IE ²	IE ²	IE ²	IE ²	0.064	0.064	0.064	0.064	IE ²	IE ²	IE	IE
Voriconazole ⁶	0.064 ⁵	0.25 ⁵	0.064	0.25	IE	IE	IE	IE	0.125 ⁵	0.25 ⁵	0.125 ⁵	0.25 ⁵	IE ²	IE ²	IE	IE

Notas:

- Los puntos de corte no relacionados con las especies se han determinado principalmente sobre la base de los datos PK/PD y son independientes de las distribuciones CMI de las especies específicas. Son para uso exclusivo de organismos que no tienen puntos de corte.
- Los valore de corte epidemiológicos (Epidemiological cut-off values ECOFF) para estas especies son por general más altos que para *C. albicans*.
- Aislamientos que son sensibles tanto a anidulafungina como a micafungina, deben considerarse igualmente sensibles a caspofungina, hasta que se hayan establecido los puntos de corte de caspofungina. De manera similar, los aislamientos de *C. parapsilosis* intermedios a anidulafungina y micafungina pueden considerarse intermedios a caspofungina. Los puntos de corte de EUCAST aún no se han establecido para caspofungina, debido a la variación significativa entre laboratorios en los intervalos CMI para esta equinocandina.
- Las CMI para *C. tropicalis* están entre 1 y 2 veces por encima de la dilución de *C. albicans* y *C. glabrata*. En el estudio clínico, el resultado exitoso fue numéricamente un poco más bajo para *C. tropicalis* que para *C. albicans* en ambas dosis (100 y 150 mg diarios). Sin embargo, la diferencia no fue significativa y se desconoce si se traduce en una diferencia clínicamente relevante. Las CMI para *C. krusei* son aproximadamente tres veces por encima de la dilución de *C. albicans* y, de manera similar, las CMI de *C. guilliermondii* son aproximadamente ocho diluciones mayores. Además, solo un pequeño número de casos involucró a estas especies en los ensayos clínicos. Esto significa que no hay pruebas suficientes para indicar si las cepas salvajes de estos patógenos pueden considerarse susceptible a la micafungina.
- Las cepas con valores de CMI por encima del punto de corte S/I son raras o aún no se han descrito. Hasta que exista evidencia, en relación a la respuesta clínica, para los aislamientos confirmados con CMI por encima del punto crítico resistente actual, se debe seguir infirmando como resistentes. Se alcanzó una respuesta clínica del 76% en infecciones causadas por las especies enumeradas a continuación cuando las CMI fueron inferiores o iguales a los límites epidemiológicos. Por lo tanto, las cepas salvajes de *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis* se consideran sensibles.
- Para *Candida*, la categoría intermedia se introduce para reconocer que la mayor respuesta obtenida por dosis intravenosa es suficiente. No existe suficiente información disponible para la respuesta al voriconazol de las infecciones causadas por aislados de *Candida* con mayores CMI.

“-” No se recomiendan pruebas de sensibilidad debido a que la especie es un objetivo deficiente para el tratamiento con el fármaco. S: sensible, R: resistente, I: intermedio, IE: no hay pruebas suficientes de que la especie en cuestión sea un buen objetivo para el tratamiento con el fármaco.

Micafungina es muy activa frente a la mayoría de las especies de *Candida*, incluidas las cepas resistentes a los azoles⁷⁴. La CMI frente a *Candida* es generalmente $\leq 0.25 \mu\text{g/ml}$, y es más elevada para *Candida krusei*, *Candida parapsilosis* y *Candida guilliermondii*³⁸. La actividad de micafungina frente a *C. albicans* \approx *C. glabrata* \approx *C. tropicalis* $<$ *C. lusitaniae* \approx *C. krusei* $<$ *C. parapsilosis*. También muestra actividad frente a *Aspergillus*^{68,71}.

Demuestra una moderada actividad frente a *Cladosporium trichoides*, *Exophiala dermatitidis*, *Exophiala spinifera* y *Fonsecaea pedrosoi*⁷⁵.

Únicamente presenta una actividad potente frente a las formas miceliales de *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis* y *Coccidioides immitis*⁷⁶.

No tiene ninguna actividad frente a *Cryptococcus neoformans*, *Fusarium solani*, zigomicetos, *Fusarium*, *Pseudallescheria boydii* (*Scedosporium*), *Alternaria* y *Trichosporon*^{68,77}.

Micafungina tiene una actividad potente frente a *Pneumocystis jirovecii*, debido a que la forma quística de este microorganismo contiene β -1,3-D-glucano sintasa⁶⁸.

Mecanismos de resistencia:

Como los inhibidores de la síntesis de β -1,3-D glucano actúan por un mecanismo diferente a los otros antifúngicos, hay pocas resistencias cruzadas. Las resistencias adquiridas a equinocandinas en especies de hongos y levaduras sensibles son raras⁶⁸. Se han publicado el desarrollo de resistencias en la práctica clínica de micafungina frente

a *C. parapsilosis*. Se desconoce la aparición de resistencia de micafungina frente a *Aspergillus*⁷⁷.

Farmacocinética.

Las características farmacocinéticas de micafungina se han estudiado en animales, voluntarios sanos, en pacientes adultos, pacientes pediátricos, receptores adultos de células hematopoyéticas, pacientes con fracaso renal grave, pacientes con insuficiencia hepática moderada y recientemente en pacientes quemados críticos.

Absorción y distribución:

Micafungina no se absorbe por vía oral. Presenta una cinética lineal dependiente de la dosis en todo el rango de dosis diarias desde 12.5 a 200 mg en adultos y de 3-8 mg/kg en niños. El área bajo la curva (AUC) es dependiente del tiempo-concentración y la concentración máxima alcanzada con micafungina es dependiente de la dosis. No hay evidencia de acumulación de dosis con posología múltiple. El equilibrio estacionario se alcanza al cuarto o quinto días después de dosis repetidas. La vida media es de 14-15 h con una unión elevada a proteínas plasmáticas $99.85 \pm 0.02\%$. El volumen de distribución en el equilibrio estacionario es de 0.228 ± 0.016 l/kg (18-19 l)⁶⁸.

Alcanza concentraciones elevadas en pulmón, hígado, bazo. Nicasio et al⁷⁸. han realizado un estudio en voluntarios sanos en el que han analizado la farmacocinética broncopulmonar de micafungina. Quince voluntarios sanos recibieron una dosis diaria de 150 mg de

micafungina intravenosa durante 3 días. Después de la tercera dosis, se realizó lavado broncoalveolar a las 4, 12 y 24 h y determinación plasmática de micafungina basal después de finalizada la tercera dosis, a la 1, 4, 12 y 24 h. Las concentraciones alcanzadas en el líquido del revestimiento epitelial y en los macrófagos fueron a las 4, 12 y 24 h de 0.5 ± 0.1 ; 0.4 ± 0.1 ; 0.4 ± 0.2 y 10.4 ± 5.6 , 8.4 ± 5.5 y 14.6 ± 8.6 , respectivamente, con una penetración en el líquido de revestimiento epitelial del 5% y en los macrófagos del 106%. Estos datos indican que la penetración de la micafungina en el ámbito pulmonar permite tratar las aspergilosis pulmonares con dosis de 150 mg.

Sin embargo, la concentración alcanzada en el sistema nervioso central es pobre. Okugawa et al⁷⁹. publicaron un caso de aspergilosis cerebral tratada con perfusión corta de una hora de 300 mg de micafungina intravenosa. La concentración sérica máxima y mínima en el valle de micafungina alcanzadas con esa dosis fue de 32.41 y 4.08 $\mu\text{g/ml}$; estas concentraciones se correspondían a unas concentraciones en líquido cefalorraquídeo de 0.017 y 0.007 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente. Aunque las concentraciones de micafungina fueron bajas 0.2-0.05% de la alcanzada en plasma, fue efectiva para la erradicación de la infección.

Metabolismo y eliminación:

Micafungina es metabolizada en el hígado no por el citocromo P-450 y excretada de manera inactiva por bilis y orina (< 1%). El porcentaje de fármaco eliminado por heces y orina es del 43.8 y el 7.4%, respectivamente. Se han identificado 3 metabolitos de la micafungina: forma catacol (M1), forma metoxi (M2) y forma de cadena hidroxilada (M5) en concentraciones plasmáticas bajas. El

metabolito M5 es el más abundante y supone el 6,5% del total de micafungina⁶⁸.

En ancianos no varía la farmacocinética de la micafungina. En pacientes con insuficiencia hepática, no cambia la $C_{m\acute{a}x}$ ni el aclaramiento de micafungina; sin embargo, hay diferencias respecto al área sobre la curva concentración tiempo AUC_{0-72} . La insuficiencia renal grave no afecta la farmacocinética de la micafungina, por lo que no es necesario ajustar la dosis⁶⁸.

Las técnicas de hemodiafiltración no cambian la farmacocinética de la micafungina, por lo tanto, no es necesario ajustar las dosis en los pacientes sometidos a técnicas continuas de reemplazo renal (TCRR)⁸⁰.

Poblaciones especiales:

La farmacocinética de dosis única de micafungina eran similares en adultos jóvenes sanos y ancianos sanos. Después de una dosis de 50 mg por vía intravenosa, las concentraciones plasmáticas medias alcanzadas fueron 4.95 y 4.97 mg/l en 10 adultos jóvenes entre 20 y 24 años y en 10 adultos entre 66 y 78 años, respectivamente. El aclaramiento total medio en ambos grupos fue de 0.011 y 0.012 l/h/kg, el volumen de distribución en el equilibrio estacionario fue de 0.228 frente a 0.239 l/kg y la unión a proteínas plasmáticas, de 99.85% en ambos grupos de edad. La vida media de eliminación fue de 15.2 y 14.9 h, respectivamente⁶⁸.

Los parámetros farmacocinéticos en niños con edades comprendidas entre los 2 y los 12 años con neutropenia fue similar a la de los adultos. La dosis que recibió el grupo pediátrico fue de 0.5-4 mg/kg/día y el grupo de adultos, de 12.5-200 mg/día. El AUC a las 24 h fue proporcional a la dosis recibida y aproximadamente un 25-30%

superior al equilibrio estacionario en el grupo pediátrico y en el de adultos. El volumen de distribución en el equilibrio estacionario en el grupo de niños fue de 0.266-0.466 l/kg, comparado con el 0.246-0.271 l/kg en adultos, correspondiendo a un aclaramiento total de 0.015-0.025 l/h/kg y 0.012-0.015 l/h/kg, respectivamente⁸¹.

Heresi et al⁸². publicaron un estudio fase I, dosis simple, multicéntrico, abierto y secuencial con 3 dosis intravenosas de micafungina (0.75 mg/kg, 1.5 mg/kg y 3 mg/kg) en 18 prematuros con peso superior a 1.000 g (6 en cada grupo) y 5 neonatos entre 500 y 1.000 g recibieron 0,75 mg/kg. La concentración sérica media de micafungina era menor en el grupo de neonatos más pequeños, la vida media más corta y el aclaramiento total del fármaco, más rápido. En el grupo de neonatos entre 500 y 1.000 g, la vida media de eliminación fue de 5.5 h, con un aclaramiento de 97.3 ml/h/kg. En los neonatos con peso superior a 1.000 g, la vida media de eliminación fue de 8 h, con un aclaramiento total disminuido de 55.9 ml/h/kg similar a los obtenidos en los niños de 2-8 años con una vida media de 12 h y un aclaramiento menor de 32.2 ml/h/kg.

Benjamin et al⁸³. publicaron un estudio en neonatos para evaluar la farmacocinética y la seguridad de micafungina. Se incluyó a 13 neonatos con edades comprendidas entre > 48 h de edad y < 120 días de vida. Los neonatos que pesaban < 1.000 g recibieron una dosis diaria de micafungina de 10 mg/kg, mientras que los que pesaban ≥ 1.000 g recibieron 7 mg/kg durante 4-5 días consecutivos. Del total de niños analizados, 6 pesaban menos de 1.000 g y 7 presentaban pesos superiores. Doce pacientes presentaron efectos adversos y solamente en 3 se relacionaron con el fármaco (incremento de fosfatasa alcalina, flebitis, hipopotasemia y elevación de la temperatura). No se produjo ningún fallecimiento en el grupo de estudio. Los autores demostraron que dosis elevadas de micafungina era bien tolerada y proporcionaba una cobertura adecuada en el ámbito del sistema nervioso central.

Pocos estudios con micafungina se han publicado en la población obesa. Van Wart et al⁸⁴. publicaron un estudio de farmacocinética de micafungina en pacientes adultos afectados de candidiasis invasiva, candidemia y candidiasis esofágica. La dosis utilizada de micafungina era de 12.5-200 mg intravenosa en perfusión de 1 h. Una de las conclusiones más reseñables es que la población con pesos inferiores a 45 kg el aclaramiento del fármaco era inferior al 30% del observado en la población y que en pacientes obesos por encima de 100 kg el aclaramiento de micafungina era superior al 30%. Consideraban que el peso del paciente es un factor predictivo del aclaramiento de micafungina estadísticamente significativo.

La farmacocinética de la micafungina en los pacientes con insuficiencia hepática moderada con Child-Pugh 7-9 no difiere de la observada en voluntarios sanos⁸⁵.

Kishino et al⁸⁶. publicaron un estudio farmacocinético con micafungina en trasplantes hepáticos con injerto procedente de donante vivo y que precisaban técnicas de depuración extrarrenal por presentar clínica compatible con "*small for size*" injerto pequeño. Los resultados muestran que la micafungina a dosis diaria de 40-50 mg es un antifúngico seguro y efectivo como profilaxis en pacientes trasplantados hepáticos con injerto de donante vivo y que puede administrarse en pacientes que precisan técnicas de depuración extrarrenal sin ajustar la posología.

La farmacocinética de dosis única de micafungina en pacientes con fracaso renal grave es similar a la de los voluntarios sanos⁸⁶.

Hay escasos estudios clínicos en **pacientes críticos**, pero los datos publicados muestran que las TCRR no modifican la farmacocinética de la micafungina. Se analizaron los parámetros farmacocinéticos de micafungina en 4 pacientes críticos ingresados en

UCI que precisaban de TCRR y en 9 pacientes críticos que no presentaban fallo renal. La dosis administrada de micafungina fue de 150-300 mg/día por vía intravenosa. En los pacientes que requerían TCRR, se analizó la concentración de micafungina a la entrada y salida del circuito de diálisis, en el líquido de ultrafiltración y en la orina, con lo que se demostró que con la utilización de la diálisis continua no se modifica la farmacocinética del fármaco. Las concentraciones medias \pm DE de micafungina en la sangre de entrada y salida del hemofiltro; líquido de ultrafiltrado y orina eran de 12.7 ± 10.2 $\mu\text{g/ml}$; 12.3 ± 10.1 $\mu\text{g/ml}$; no se detecta y 0.2 ± 1.1 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente. Asimismo, el volumen de distribución en equilibrio estacionario y el aclaramiento del fármaco eran similares en ambos grupos con o sin hemodiálisis: 17.5 ± 4.4 l frente a 16.2 ± 6.8 l ($p = 0.7361$) y 1.4 ± 0.7 l/h frente a 1.4 ± 0.7 l/h ($p = 0.9043$), respectivamente. A pesar del pequeño número de pacientes analizados, los resultados parecen demostrar que las TCRR continua no interfieren en la farmacocinética de la micafungina⁸¹.

No hay datos suficientes sobre la utilización de micafungina en mujeres embarazadas, aunque en estudios en animales micafungina pasó la barrera placentaria y se observó toxicidad reproductiva. Se desconoce si micafungina se excreta en la leche humana materna⁶⁷.

Correlación entre farmacocinética y farmacodinamia:

En estudios experimentales se ha evaluado la correlación entre la farmacocinética y farmacodinamia (PK/PD) de la micafungina. Presenta un efecto fungicida concentración dependiente frente a *Candida* con efecto postantifúngico y efecto fungistático dependiente del tiempo⁷².

El análisis farmacodinámico indica que la actividad antifúngica no está influida por un incremento de concentración del fármaco, pero la intensidad de la actividad se incrementa con el tiempo. Hay diferencias en el porcentaje de actividad antifúngica y la intensidad de la actividad de la micafungina frente a diferentes especies de *Candida* estudiadas⁷². Los resultados de otros estudios dependientes del tiempo indican que la micafungina podría producir su efecto fungicida máximo contra *Candida* in vivo cuando la concentración de micafungina fuera ligeramente superior a la CMI en el sitio de la infección⁸⁷.

Interacciones farmacológicas:

Debido a que la micafungina no se metaboliza a través del citocromo P-450, hay pocas interacciones farmacológicas descritas. No hay interacciones con fluconazol, ciclosporina, tacrolimus y micofenolato mofetil⁸⁸.

En presencia de micafungina, el AUC de itraconazol, sirolimus y nifedipina se incrementa un 20%, lo que obliga al seguimiento de la toxicidad de estos fármacos en tratamientos concomitantes⁸⁹.

No se han observado interacciones farmacológicas entre micafungina y otros fármacos, como rifampicina, ritonavir, warfarina, diazepam y metotrexato⁹⁰.

Indicaciones y dosificación^{38,39}.

En niños (neonatos incluidos) y adolescentes <16 años, la micafungina está indicada en:

- ✓ Tratamiento de la candidiasis invasiva.

- ✓ Profilaxis de la infección por *Candida* en pacientes sometidos a trasplante alogénico de células precursoras hematopoyéticas.
- ✓ Profilaxis de la infección por *Candida* en pacientes que se espera que puedan presentar neutropenia (<500 células μ/l) durante 10 o más días.

En adolescentes ≥ 16 años, adultos y ancianos, la micafungina está indicada en:

- ✓ Tratamiento de la candidiasis invasiva.
- ✓ Tratamiento de la candidiasis esofágica en los pacientes en los que el tratamiento endovenoso es el adecuado.
- ✓ Profilaxis de la infección por *Candida* en pacientes sometidos a trasplante alogénico de células precursoras hematopoyéticas.
- ✓ Profilaxis de la infección por *Candida* en pacientes que se espera que puedan presentar neutropenia (<500 células μ/l) durante 10 o más días.

Tabla 8. Posología de micafungina en edad pediátrica.

Indicación	Dosis (mg/día) en función del peso corporal (kg)		Duración del tratamiento
	≤ 40 kg	> 40 kg	
Candidiasis invasiva	2 mg/kg/día	100 mg/día ^a	≥ 14 días ^b
Profilaxis de infección por <i>Candida</i>	1 mg/kg/día	50 mg/día	≥ 7 días ^c

^aSi la respuesta del paciente no es la adecuada la dosis puede incrementarse a 200 mg/día en pacientes que pesan > 40 kg o a 4 mg/kg/día en pacientes que pesan ≤ 40 kg.

^bLa duración debe ser como mínimo de 14 días. El tratamiento antifúngico debe continuarse durante al menos una semana tras la obtención de 2 hemocultivos negativos y después de la resolución de los síntomas y signos de la infección.

^cDebe administrarse al menos durante una semana tras la recuperación del recuento de neutrófilos.

Extraído de: Catalán M, Montejo, JC. Farmacodinamia y farmacocinética de la micafungina en adultos, niños y neonatos. Rev Iberoam Micol 2009; 26: 23-34.

Tabla 9. Posología de micafungina en adultos.

Indicación	Dosis (mg/día) en función del peso corporal (kg)		Duración del tratamiento
	≤ 40 kg	> 40 kg	
Candidiasis invasiva	2 mg/kg/día	100 mg/día ^a	≥ 14 días ^b
Candidiasis esofágica	3 mg/kg/día	150 mg/día	≥ 7 días ^c
Profilaxis de infección por <i>Candida</i>	1 mg/kg/día	50 mg/día	≥ 7 días ^c

^aSi la respuesta del paciente no es la adecuada la dosis puede incrementarse a 200 mg/día en pacientes que pesan > 40 kg o a 4 mg/kg/día en pacientes que pesan ≤ 40 kg.

^bLa duración debe ser como mínimo de 14 días. El tratamiento antifúngico debe continuarse durante al menos una semana tras la obtención de 2 hemocultivos negativos y después de la resolución de los síntomas y signos de la infección.

^cDebe administrarse al menos durante una semana tras la recuperación del recuento de neutrófilos.

Extraído de: Catalán M, Montejo, JC. Farmacodinamia y farmacocinética de la micafungina en adultos, niños y neonatos. Rev Iberoam Micol 2009; 26: 23-34.

Efectos adversos.

La micafungina es bien tolerada, independientemente de la dosis administrada y del tiempo de duración de tratamiento. El perfil de seguridad de micafungina se basa en los ensayos clínicos realizados con 3.028 pacientes tratados con micafungina: 2.002 pacientes con infecciones por *Candida*, 375 pacientes con aspergilosis pulmonar y 651 pacientes en profilaxis de infecciones sistémicas fúngicas^{38,39,90,91,92}.

El 32.2% de todos los pacientes presentó reacciones adversas. Las más frecuentemente notificadas fueron náuseas 2.8%, incremento

de la fosfatasa alcalina sérica 2.7%, flebitis 2.5%, vómitos 2.5% e incremento de aspartato aminotransferasa (AST) 2.3%, hiperbilirrubinemia 1.6%, fiebre 1%, cefalea 3%.

En el estudio realizado por Van Burik et al⁹³., en el que se analizan los efectos adversos más frecuentes con micafungina en 425 pacientes con trasplante de células hematopoyéticas, se observó hiperbilirrubinemia en el 3.3%, náuseas en el 2.4% y diarrea en el 2.1% de los pacientes. El 4.2% de los pacientes tuvieron que suspender el tratamiento con micafungina por efectos adversos. Como ocurre con la caspofungina, también puede aparecer eosinofilia con la administración de micafungina. Excepcionalmente se ha notificado erupción cutánea, prurito y urticaria. También se han descrito ocasionalmente flebitis con la administración intravenosa.

En la **tabla 10** se enumeran las reacciones adversas en función de la clasificación por órganos y sistemas, y de acuerdo con el término preferido por el **Medical Dictionary for Regulatory Activities**. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia⁶⁷.

Tabla 10. Reacciones adversas de la micafungina en función de la clasificación por órganos y sistemas.

Clasificación de órganos y sistemas	Frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuente $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Rara $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Desconocida
Hematológico y sistema linfático	Leucopenia Neutropenia Anemia	Pancitopenia Trombocitopenia Eosinofilia Hipoalbuminemia Reacción anafiláctica Hipersensibilidad	Anemia hemolítica Hemólisis	
Sistema inmunitario		Hiperhidrosis Hiponatremia Hipertensión Hipofosfatemia Anorexia Insomnio Ansiedad Confusión Somnolencia Temblor Mareo Alteración del gusto		
Endocrino				
Metabolismo y nutrición	Hipopotasemia Hipomagnesemia Hipocalcemia			
Psiquiátricos				
Neurológicos	Cefalea			
Cardíacos				
Vascular	Flebitis			Shock
Respiratorio				
Gastrointestinal	Náuseas Vómitos Diarrea Dolor abdominal Hiperfosfatemia Hipertransaminasemia			
Hepaticobiliar		Fracaso hepático Ictericia Colestasis Hepatomegalia Hepatitis Urticaria Prurito Eritema Creatinina Urea		
Cutáneos	Exantema			
Genitourinaria				Fracaso renal agudo

Extraído de: Catalán M, Montejo, JC. Farmacodinamia y farmacocinética de la micafungina en adultos, niños y neonatos. Rev Iberoam Micol 2009; 26: 23-34.

5. CANDIDIASIS INVASIVA EN PACIENTES QUEMADOS CRÍTICOS.

Los pacientes quemados constituyen una población de riesgo para infecciones oportunistas. Las infecciones de las quemaduras son causadas principalmente por patógenos bacterianos (70%), seguida por las infecciones fúngicas (20-25%) y finalmente por las víricas (5-10%)⁹⁴.

Las infecciones fúngicas han sido descritas como una de las principales causas de incremento de la morbilidad y mortalidad en estos pacientes⁹⁵.

El género *Candida* spp. representa la **principal causa de colonización fúngica en los pacientes quemados**. La tasa de candidemia puede llegar hasta el 5% del total de pacientes colonizados por el hongo y se describe una mortalidad atribuible por encima del 15%⁹⁶.

Hay series que describen la candidemia en pacientes quemados críticos como un “fenómeno preterminal” abocado a mayor estancia hospitalaria, mortalidad y costes sanitarios⁹⁷.

Las estrategias de prevención diseñadas en su mayoría a la utilización de tratamiento antifúngico profiláctico con el objetivo de mejorar el pronóstico de estos pacientes durante su estancia en UCI carecen de escasa evidencia científica apoyada en estudios aleatorizados⁹⁸.

Aunque las infecciones por *Candida* están bien documentadas y descritas, el resto de infecciones fúngicas no candidiásicas son relativamente poco frecuentes, pero se suelen asociar con mal pronóstico⁹⁹. Katz et al⁹⁵. publicaron una serie de 3300 pacientes estudiados entre 2001 y 2011 y describieron una incidencia de 0.04% (12 pacientes) de infecciones no candidiásicas. Los principales patógenos fueron hongos filamentosos: *Aspergillus fumigatus* (n=7), *Scedosporium prolificans* (n=2), *Fusarium solani* (n=2), *Penicillium* spp. (n=1) y *Alternaria* spp. (n=1), seguida de zigomicetos que incluyen *Mucor* spp. (n=2) y *Absydia corymbifera* (n=1). Las muestras donde se aislaron con más frecuencia fueron esputo y quemaduras. La mortalidad fue del 25% (3 pacientes), si bien los 3 pacientes fallecidos presentaron múltiples coinfecciones bacterianas además de los hongos filamentosos.

Es preciso mencionar la revisión de Edwina Moore et al.¹⁰⁰ en la que describe una incidencia de infección fúngica entre 6 y el 44%. Las especies del género *Candida* son las más frecuentes y de ellas *C. albicans* es la más común. La candidemia se puede presentar entre 1 y 5% de los pacientes con quemaduras graves y la mortalidad atribuible se sitúa entre 1 y 33%.

La revisión bibliográfica se centró en definir los factores de riesgo para desarrollar candidemia y establecer una guía de protocolos para la prevención y el tratamiento precoz. Se hizo una revisión retrospectiva de 9 años (1998-2007) de todos los pacientes admitidos en la Unidad de Quemados de un hospital de Australia. Se excluyeron ingresos programados, cultivos positivos de hongos diferentes al género *Candida* y trastornos cutáneos como necrosis epidérmica tóxica.

Durante los 10 años de revisión, 1929 pacientes ingresaron para el manejo y tratamiento de las quemaduras, de los cuales 146 presentaron aislamientos/colonización por *Candida* en alguna localización. Se estudiaron finalmente 143 pacientes (se excluyeron 3 por no contar con el historial médico completo).

La edad media fue de 44.5 ± 17 años. La media de superficie corporal total quemada (SCTQ) fue $34.2 \pm 23.4\%$. El principal mecanismo de la quemadura fue la llama en 83.2% y 46.9% de los pacientes presentaron síndrome de inhalación.

C. albicans fue el patógeno aislado con más frecuencia en los cultivos de cualquier localización (69.2%), incluido en sangre (84.6%). Las otras especies aisladas fueron *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* y *C. dublinensis*. Todas las candidemias fueron sensibles a fluconazol.

Tres pacientes presentaron colonización por 2 especies de *Candida* y siete tanto por *Candida* como por *Aspergillus*. No hubo ningún aislamiento de mucorales.

Las muestras donde se aisló más frecuente las levaduras fueron: esputo (70.6%), orina (39.2%) y quemaduras (30.8%). En 21 pacientes (14.7%) hubo colonización de catéter venoso central pero este aislamiento no se asoció con mayor riesgo de candidemia ($p = 0.31$).

La estancia media global fue 46 días y 118.6 días ($p < 0.001$) en los quemados que desarrollaron candidemia. La media de días desde la quemadura hasta la candidemia fue de 41 días, de 26 días desde la quemadura hasta la colonización y de 15 días desde la colonización hasta la candidemia.

El uso de VM (antes de la colonización por levaduras) no se asoció a un incremento del riesgo de enfermedad invasiva.

El uso y la duración de los antibióticos fue elevado. Se llegaron a pautar simultáneamente hasta 3 diferentes clases de antibióticos y 58% de los pacientes los recibieron por más de una semana.

El número de colonizaciones por *Candida* se asoció con el desarrollo posterior de candidemia. Un único paciente presentó levaduras en sangre sin presentar colonización alguna por *Candida*. La colonización en un único lugar se siguió de candidemia en 7% de los casos; en dos sitios de un 15% y en tres o más sitios en un 43%. La colonización en las quemaduras se asoció a mayores tasas de candidemia ($p=0.02$) en relación a otros sitios.

Los pacientes con mayores superficies quemadas y quemaduras más profundas fueron más propensos a colonizaciones por el hongo ($p=0.001$) y por lo tanto desarrollo de candidemia. No se encontró relación entre las zonas corporales quemadas ni la presencia de síndrome de inhalación para el desarrollo de infección.

Después de la confirmación de colonización por *Candida*, se administró terapia antifúngica en 53 pacientes (37.1%), la mayoría con fluconazol.

La mortalidad global de la población estudiada fue 10.5% ($n=15$ de 143 pacientes). De los 12 pacientes con candidemia, 5 fallecieron (41.7%) y sólo en 2 (15.4%) de estos el suceso fatal parece relacionada directamente a la candidemia. Los motivos de fallecimiento en el resto de pacientes fueron fracaso multiorgánico secundario a

sepsis no candidiásica, parada cardíaca, edema cerebral, coagulopatía refractaria e isquemia mesentérica.

El aislamiento de hongos fue relativamente común en la serie de pacientes quemados estudiados por Moore et al., llegando a alcanzar cifras hasta de 10%. En aquellos pacientes con aislamiento de *Candida* y que no recibieron antifúngicos sistémicos, un 10% aproximadamente desarrolló candidemia.

El número de colonizaciones estuvo directamente relacionado con el desarrollo de la misma (pacientes con más de 3 sitios diferentes colonizados y sin recibir tratamiento antifúngico desarrollaron candidemia 43%). El resto de factores de riesgo que se asoció a candidemia fueron: mayor SCTQ, mayor profundidad de las quemaduras, ingresos hospitalarios prolongados, múltiples intervenciones quirúrgicas y tratamiento previo con antibióticos

La tasa de colonización en este estudio fue comparable a la registrada en el estudio multicéntrico de Ballard et al.⁹⁸ en los que en 435 (6.3%) pacientes, de un total de 6913 se aisló el hongo.

A pesar que los pacientes quemados con candidemia tuvieron una elevada mortalidad, la mayoría de esos fallecimientos no pudieron ser atribuidos directamente al desarrollo de la misma.

Vinsonneau et al.¹⁰¹ han sugerido en un estudio que la candidemia está asociada con un incremento de la estancia hospitalaria y de los días de VM pero sin tener efecto directo sobre la mortalidad.

La mortalidad atribuible (15%) de la revisión de Moore et al. fue la misma que años atrás se había descrito ya en el estudio de Prasad et al.¹⁰²

Una de las principales limitaciones del estudio fue el diseño retrospectivo del mismo lo que dificultó el análisis e interpretación de los datos y resultados microbiológicos, como por ejemplo la diferenciación entre colonización e infección.

No queda claro el papel de la **profilaxis antifúngica precoz** en los pacientes quemados con factores de riesgo, sobre todo aquellos con múltiples colonizaciones, lo que sí parece razonable es que en estos pacientes que desarrollan un proceso séptico, además del uso de antibióticos considerar el inicio de tratamiento antifúngico⁹⁸.

En 2011, Ha et al.⁹⁷ publicaron una revisión sobre candidemia y CI en pacientes quemados. En ella se describe cómo los avances en Medicina Intensiva, técnicas quirúrgicas, resucitación precoz y guiada por objetivos, uso racional de antibióticos para tratamiento de infecciones bacterianas, soporte nutricional, entre otras medidas han mejorado considerablemente las tasas de supervivencia de los pacientes quemados en los últimos años.

Estos avances en el manejo del paciente quemado crítico y por ende de la supervivencia de los mismos, a su vez se traduce en un incremento del diagnóstico de infecciones invasoras causadas por las diferentes especies del género *Candida*¹⁰³.

Candida albicans es el principal agente causal de CI en pacientes quemados, sin embargo, en los últimos años, especies no-albicans han comenzado a aislarse con una frecuencia también importante¹⁰⁴.

Las cifras varían un tanto según las series, pero la incidencia de CI ocurre entre el 2 y el 21% de los pacientes quemados, con una mortalidad atribuible entre 30-90%; 30-60% de los pacientes

quemados presenta al menos un cultivo positivo para *Candida* spp. durante su ingreso y la incidencia de candidemia ronda el 3-5% con una mortalidad atribuible de la misma que oscila en un rango del 14-70%⁹⁷.

Los autores mencionan como las heridas en la piel por las quemaduras constituyen uno de los principales factores de riesgo para desarrollar infecciones fúngicas y el riesgo se incrementa de manera proporcional a mayor extensión, profundidad y edad de los pacientes.

Además de la disrupción de la barrera epitelial cutánea después de una quemadura, otros factores de riesgo relacionados con las colonizaciones e infecciones fúngicas son: uso excesivo de antibióticos, neutropenia, procesos oncológicos, procedimientos quirúrgicos y médicos invasivos (inserción de catéteres venosos centrales, por ejemplo), uso de corticoides e hiperglucemia, hospitalizaciones prolongadas en UCI, nutrición parenteral total, VM, además de las comorbilidades propias de cada paciente^{105,106}.

En infecciones producidas por *Candida* no-albicans, el uso profiláctico de azoles pareciera tener relación con un incremento de su incidencia¹⁰⁷.

El poder identificar mediante diferentes estrategias, scores, etc., qué pacientes críticos (incluyendo la subpoblación de pacientes quemados) presentan un elevado riesgo de desarrollar CI continúa siendo dificultoso en la práctica clínica habitual. Este hecho apoya además el uso controversial de la terapia antifúngica profiláctica, por lo que son necesarios más estudios en los pacientes quemados que intenten protocolizar de alguna manera su uso y por tanto beneficio.

6. MICA FUNGINA Y QUEMADOS CRÍTICOS. ESTUDIOS PRECEDENTES.

Las 48 horas siguientes a una quemadura grave se caracterizan por un estado de inflamación e importante hipovolemia. Posterior a esta fase aguda, entramos en una fase hipermetabólica, principalmente del sistema cardiovascular, con el consecuente aumento del gasto cardíaco y por lo tanto del flujo sanguíneo renal y hepático.

Por lo tanto, dependiendo del tiempo transcurrido desde la quemadura, diferentes cambios fisiopatológicos se producen en los pacientes quemados críticos y entre ellos se encuentran la alteración de los parámetros farmacocinéticos como la unión a proteínas plasmáticas, volumen de distribución y aclaramiento¹⁰⁸.

En el estudio de Boucher et al.¹⁰⁹ sobre la farmacocinética del fluconazol en pacientes quemados, la vida media del antifúngico fue un 13% más corta y además presentó un incremento del 30% en el aclaramiento al compararlo con los resultados en voluntarios sanos y pacientes con función renal conservada.

Muy pocos estudios se habían publicado hasta la fecha en los que se estudiase cómo los diferentes cambios fisiopatológicos que se suceden en los pacientes quemados podrían afectar las concentraciones plasmáticas (farmacocinética) de micafungina, en estos pacientes.

En el año 2012 Sasaki et al.¹¹⁰ publican el primer gran estudio farmacocinético de micafungina en una población de quemados críticos.

Micafungina, era ya en el año 2012 una de las opciones de primera línea para el tratamiento tanto empírico como dirigido de las IFI con actividad fungicida al inhibir la síntesis de (1.3)- β -D-glucano, componente esencial de la pared del hongo lo que le confiere actividad antifúngica contra la mayoría de las especies de *Candida*, incluidas las resistentes a azoles y algunas especies de *Aspergillus* (Jarvis et al.¹¹¹). Sin embargo, la farmacocinética de este antifúngico en pacientes quemados y su penetración en el tejido quemado (escara) no había sido estudiado ni publicado para la fecha, como se comentó anteriormente.

En este primer estudio unicéntrico de Sasaki et al. se administró micafungina para la prevención y/o tratamiento de infecciones fúngicas en 6 pacientes quemados críticos y se analizó la concentración plasmática y en escara del fármaco.

Durante un período de casi 2 años se incluyeron 6 pacientes con quemaduras graves (>30% de SCTQ). Todos los pacientes fueron tratados con una dosis de 200 a 300 mg de micafungina una vez al día en perfusión intravenosa durante una hora y en todos se inició el tratamiento con la equinocandina pasadas las 72 horas de la quemadura.

Las muestras de sangre se obtuvieron al final de la dosis inicial de micafungina (nivel pico después de la primera dosis), inmediatamente antes de la segunda dosis (nivel valle después de la segunda dosis), al final de la perfusión de micafungina en al menos 4 días consecutivos de iniciado el tratamiento (nivel pico después de repetidas dosis) e inmediatamente antes de la siguiente dosis (nivel valle después de repetidas dosis) con el objeto de alcanzar y analizar el estado estacionario del antifúngico. Las concentraciones plasmáticas

y en escara se midieron utilizando el sistema de cromatografía líquida de alta resolución (High performance liquid chromatography-HPLC).

Las principales características demográficas de los 6 pacientes estudiados fueron: 2 mujeres y 4 hombres con una edad media 46.7 ± 23.0 años y un peso medio 74.0 ± 10.7 kg. El porcentaje medio de SCTQ fue 66.7 ± 19.1 con una presencia de quemaduras dérmico superficiales de $17.2 \pm 16.5\%$ y dérmico profundas de $49.5 \pm 15.3\%$.

Micafungina fue iniciada entre los 5 y 11 días después de la quemadura (7.7 ± 2.8). Todos los pacientes fueron tratados con una dosis de 300 mg una vez al día excepto uno que recibió 200 mg (de 64 años y 56.7 kg de peso). La dosis normalizada por peso corporal (mg/kg) fue 3.84 ± 0.37 .

Dos pacientes recibieron durante el tratamiento TCRR. No se registraron efectos adversos.

Las concentraciones plasmáticas (pico y valle) que se obtuvieron por dosis de micafungina normalizada por el peso corporal de los pacientes después de su administración inicial y de las administradas de forma repetida durante al menos 4 días fueron de 4.47 (2.86 a 6.28), 1.02 (0.51 a 1.38), 5.39 (3.20 a 6.46), y 1.34 (0.65 a 2.08) ($\mu\text{g/ml}$)/(mg/kg), respectivamente, y al compararlas con los valores medios publicados¹¹² después de la administración de 75 mg de micafungina en voluntarios sanos (6.59, 1.31, 8.81 y 2.10 [$\mu\text{g/ml}$] / [mg/kg], respectivamente) se observó que eran muy similares o ligeramente inferior en el grupo de pacientes quemados.

Tabla 11. Características basales de los pacientes y concentraciones plasmáticas y en escara de micafungina. Sasaki et al.¹¹¹

Characteristic	Value or category for patient no.ª:						Mean \pm SD or median ^{a,b}
	1	2	3	4	5	6	
Sex	Female	Male	Female	Male	Male	Male	
Age (yr)	37	82	31	47	19	64	46.7 \pm 23.0
Body wt (kg)	66.8	76.9	77.8	79.0	87.0	56.7	74.0 \pm 10.7
% of TBSA:							
Burned	80	36	85	80	53	66	66.7 \pm 19.1
With second-degree burns	13	0	16	45	3	26	17.2 \pm 16.5
With third-degree burns	67	36	69	35	50	40	49.5 \pm 15.3
Burn index	73.5	36.0	77.0	57.5	51.5	53.0	58.1 \pm 15.2
Day of the initiation of MCFG administration after injury	5	5	11	8	6	11	7.7 \pm 2.8
MCFG dose (mg)	300	300	300	300	300	200	283 \pm 41
MCFG dose normalized according to body wt (mg/kg)	4.49	3.90	3.86	3.80	3.45	3.53	3.84 \pm 0.37
Surgical operation	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	
Continuous hemodiafiltration	Yes	No	No	Yes	No	No	
Aspartate transaminase (IU/liter)	228	23	16	19	42	134	33*
Alanine transaminase (IU/liter)	18	12	10	2	16	92	14*
γ -Glutamyl transpeptidase (IU/liter)	15	27	95	35	7	53	31*
Total bilirubin (mg/dl)	0.8	1.2	1.1	2.5	1.6	0.5	1.2*
Serum albumin (g/dl)	2.2	1.9	3.0	3.9	3.7	1.6	2.6*
Blood urea nitrogen (mg/dl)	26	17	26	35	18	29	26*
Serum creatinine (mg/dl)	2.7	0.8	0.5	2.5	0.8	0.8	0.8*
Creatinine clearance (ml/min)	30	77	200	41	183	75	76*
MCFG concn in plasma (μ g/ml)							
Peak level after initial administration	24.2 [5.39]	17.3 [4.43]	24.2 [6.28]	14.8 [3.90]	13.6 [3.94]	10.1 [2.86]	17.4 \pm 5.8 [4.47 \pm 1.21]
Trough level after initial administration	6.1 [1.36]	5.4 [1.38]	3.6 [0.93]	3.5 [0.92]		1.8 [0.51]	4.1 \pm 1.7 [1.02 \pm 0.36]
Peak level after repeated administration	27.9 [6.21]	19.5 [5.00]	24.9 [6.46]	23.6 [6.21]	18.1 [5.25]	11.3 [3.20]	20.9 \pm 5.9 [5.39 \pm 1.22]
Trough level after repeated administration	6.1 [1.36]	6.2 [1.59]	5.7 [1.48]	7.9 [2.08]	3.0 [0.87]	2.3 [0.85]	5.2 \pm 2.1 [1.34 \pm 0.51]
MCFG concn in burn eschar (μ g/ml)							
Trough level after initial administration						4.0 (2.2)	
Trough level after repeated administration						14.8 (6.4)	

^a Values in brackets show MCFG concentrations per dose, normalized according to the body weight (unit: [μ g/ml]/[mg/kg]). Values in parentheses show the burn eschar/plasma concentration ratios.

^b An asterisk indicates that the value is a median.

Micafungina es un fármaco que se une fuertemente a las proteínas plasmáticas (99,8%) y la albúmina es la principal proteína de unión. Entre los cambios fisiopatológicos que ocurren en el contexto de una quemadura crítica, la síntesis y, por lo tanto, los niveles plasmáticos de las proteínas plasmáticas son uno de ellos¹¹³. En este estudio de Sasaki, no hubo una clara relación entre las concentraciones plasmáticas de micafungina y los parámetros de laboratorios tales como función renal, hepática, niveles de albúmina, así como la necesidad de utilizar en 2 pacientes TCRR. Tampoco se observaron cambios en los niveles de micafungina relacionados con el aumento del volumen de distribución que desarrollan los pacientes quemados como

consecuencia de la fase de reanimación con fluidoterapia.

Por otro lado, las concentraciones de micafungina en la escara sólo se midieron en un único paciente, que recibió 200 mg. Las concentraciones valle después de la administración inicial de micafungina y de las siguientes fue de 4.0 y 14.8 µg/ml respectivamente; estos valores estuvieron de 2.2 a 6.4 veces por encima de los plasmáticos.

Las concentraciones en plasma y en escara fueron entre 3.6 y >1000 y entre 8 y >1000 veces por encima respectivamente de las CMI establecidas de micafungina para las especies más importantes de *Candida*, incluidas *C. albicans* (CMI, 0.0156 a 0.5 µg/ml), *C. glabrata* (0.016 a 0.25 µg/ml), y *C. tropicalis* (0.0313 a 0.5 µg/ml), y algunas especies de *Aspergillus* incluida el *A. fumigatus* (<0.0156 µg/ml).

Esta primera revisión de Sasaki et al. sobre los niveles de micafungina en pacientes quemados críticos concluyó que las concentraciones plasmáticas fueron equiparables o ligeramente por debajo de las ya conocidas en voluntarios sanos. A pesar que los niveles de la equinocandina en escara fueron también aceptables y su penetración en el tejido pareció buena, al ser estudiado en un único paciente, se necesitarían más estudios que apoyasen este resultado.

Por lo tanto, en el año 2012 se publicaron las concentraciones de micafungina que se alcanzaron en el plasma de estos 6 pacientes estudiados, así como la concentración en tejido (escara) en un paciente, pero la penetración de esta equinocandina en las escaras de los pacientes quemados no había sido estudiada detenidamente.

En su segunda publicación, Sasaki et al.¹¹⁴ administraron micafungina tanto de forma profiláctica como terapéutica de infección fúngica (sospecha vs confirmación) en 3 pacientes quemados y se midieron sus concentraciones plasmáticas y en escara.

Se estudiaron 3 pacientes adultos con quemaduras graves (>30% de SCTQ) admitidos en 2 hospitales de Japón entre marzo y noviembre de 2010. Todos los pacientes recibieron 200 mg de micafungina una vez al día en perfusión intravenosa de 1 h. Esta dosis correspondía a la aprobada en Japón (50-300 mg) para el tratamiento de *Candida* y *Aspergillus*.

La administración de micafungina se inició después de las 72 h de la quemadura. Se recogieron muestras de sangre al final de la primera dosis (nivel pico), inmediatamente antes de la segunda dosis (nivel valle), al final de la perfusión de micafungina de la menos los 4 días siguientes a la administración inicial e inmediatamente antes de la siguiente dosis (niveles pico y valle respectivamente) con el propósito así de alcanzar el estado estacionario del fármaco después de los estudios realizados con voluntarios sanos¹¹¹.

Las muestras de las escaras se obtuvieron de aquellas zonas de piel afectadas con quemadura dérmica profundas inmediatamente antes de la segunda dosis (primer nivel valle del estudio) y antes de los siguientes 5 días de tratamiento (niveles valle después de múltiples dosis).

Para medir las concentraciones plasmáticas y en escara de micafungina se utilizó nuevamente el método de HPLC.

La media de edad de los pacientes fue de 73.7 años (rango 64-85 años) y la media del peso corporal fue 46.9 kg (rango 40.0-56.7 kg). La media de SCTQ: 57% (35-70%) y la media del índice de quemadura (que tomaba en cuenta tanto la superficie como la profundidad de la quemadura calculándose con el total de superficie dérmica profundo más la mitad del área total dérmica superficial) fue de 47.7% (35.0-55.05).

Micafungina se inició entre el día 9 y 12 después de la

quemadura. Los pacientes fueron tratados con 200 mg de micafungina una vez al día. La media de dosis normalizada por peso corporal [4.36 mg/kg (rango 3.53–5.00 mg/kg)] fue similar a la del estudio previo de de Sasaki et al. [3.84 mg/kg (3.45–4.49 mg/kg)].

Todos los pacientes fueron sometidos a varias intervenciones quirúrgicas y ninguno recibió tratamiento con TCCR. No se registraron efectos adversos.

La media de las concentraciones plasmáticas pico y valle de micafungina después de la primera dosis fue 8.81 (5.55–10.79) y 2.59 (1.81–3.07) µg/ml, respectivamente y aquellas después repetidas dosis durante al menos 4 días fue 12.87 (11.27–13.74) y 5.80 (2.34–8.91) µg/ml, respectivamente.

La media de las concentraciones valle de micafungina en la escara después de la administración inicial y las siguientes dosis fue de 1.41 (<0.1–3.98) y 6.65 (1.10–14.81) µg/ml, respectivamente. Estos valores fueron 0.03–6.33 veces más altos que los plasmáticos; las concentraciones de micafungina en la escara fueron mayores que las plasmáticas en un paciente y más bajas en los otros 2 pacientes. Las concentraciones valle en la escara después de varias dosis fueron 4.72 veces más elevadas que aquellas después de la primera dosis.

La media de concentraciones plasmáticas pico y valle después de la administración inicial de 200 mg de micafungina (8.81 y 2.59 µg/ml respectivamente) y después de las siguientes dosis del antifúngico durante los siguientes 4 días (12.87 y 5.80 µg/ml respectivamente) en 3 pacientes quemados estudiados fue sólo 1.15 a 1.7 veces (primera dosis) y 1.26 a 2.39 veces (siguientes dosis) más alta que la registrada en voluntarios sanos con 75 mg [7.641 y 1.521 µg/ml (después de la primera dosis), 10.212 y 2.431 µg/ml (después de varias dosis), respectivamente].

Por lo tanto, al igual que en el estudio anterior de Sasaki, estos resultados confirman que ambos niveles (pico y valle) plasmáticos en pacientes quemados fueron similares o ligeramente inferior que los registrados en voluntarios sanos.

Tabla 12. Características basales de los pacientes y dosis de micafungina. Sasaki et al.¹¹⁵

	Patient no.			Mean \pm SD or median*
	1	2	3	
Sex	Male	Male	Female	–
Age (years)	64	72	85	73.7 \pm 10.6
Body weight (kg)	56.7	44.0	40.0	46.9 \pm 8.7
% of total body surface area (TBSA)				
Burned	66	70	35	57.0 \pm 19.2
with second-degree burns	26	30	0	19 \pm 16
with third-degree burns	40	40	35	38 \pm 3
Burn index	53.0	55.0	35.0	47.7 \pm 11.0
Day of initiation of MCFG administration after the injury	11	12	9	11 \pm 2
MCFG dose (mg)	200	200	200	200 \pm 0
MCFG dose normalized to the body weight (mg/kg)	3.53	4.55	5.00	4.36 \pm 0.75
Aspartate transaminase (IU/L)	134	31	181	134*
Alanine transaminase (IU/L)	92	11	97	92*
Alkaline phosphatase (IU/L)	219	–	175	197*
γ -Glutamyl transpeptidase (IU/L)	53	–	46	50*
Total bilirubin (mg/dL)	0.5	0.7	0.4	0.5*
Total protein (g/dL)	3.9	3.0	3.6	3.6*
Serum albumin (g/dL)	1.6	1.2	1.2	1.2*
Blood urea nitrogen (mg/dL)	29.0	40.8	81.4	40.8*
Serum creatinine (mg/dL)	0.8	1.6	2.8	1.6*
Creatinine clearance (mL/min)	75	32	11	32*
Surgical operation	Yes	Yes	Yes	–
Continuous hemodiafiltration	No	No	No	–

Tabla 13. Concentraciones alcanzadas en escara de micafungina. Sasaki et al.¹¹⁵

Patient no.	Sample collection	MCFG concentration (µg/mL)			
		Peak level after initial administration	Trough level after initial administration	Peak level after repeated administration	Trough level after repeated administration
1	Burn eschar	–	3.98	–	14.81 (3.72)
	Plasma	10.10	1.81	11.27	2.34
	Burn eschar/plasma	–	2.20	–	6.33
2	Burn eschar	–	0.25	–	1.10 (4.40)
	Plasma	10.79	2.89	13.60	6.15
	Burn eschar/plasma	–	0.09	–	0.18
3	Burn eschar	–	<0.1	–	4.04 (>40)
	Plasma	5.55	3.07	13.74	8.91
	Burn eschar/plasma	–	<0.03	–	0.45
Mean ± SD	Burn eschar	–	1.41 ± 2.23	–	6.65 ± 7.22
	Plasma	8.81 ± 2.85	2.59 ± 0.68	12.87 ± 1.39	5.80 ± 3.30
	Burn eschar/plasma	–	0.76 ± 1.25	–	2.32 ± 3.47

A pesar del número limitado de pacientes del estudio, no se encontró alguna relación entre los niveles plasmáticos de micafungina y los parámetros de función hepática, renal, proteínas (albúmina) plasmática, necesidad de múltiples intervenciones quirúrgicas o uso de TCRR. Estos resultados, similares a los ya observados en otros estudios: Jarvis et al.¹¹² 2004, Hebert et al.⁸⁶ 2005, Tabata et al.¹¹⁵ 2006, Nakagawa et al.¹¹⁶ 2008, Sasaki et al.¹⁰⁹ 2012.

Por otro lado, es bien conocido que, en los pacientes quemados, el volumen de distribución se encuentra alterado por los cambios de volumen extracelular¹¹⁷. Este aumento de volumen de distribución en los quemados es, desde el punto de vista fisiopatológico, similar al que se observa en los pacientes con disfunción multiorgánica. Por lo tanto, cabría esperar que el aumento del volumen intersticial se tradujera en una disminución de las concentraciones plasmáticas de micafungina¹¹⁸.

Además, las concentraciones plasmáticas y en escara de micafungina se encontraron por encima de las CMI de la equinocandina frente a las especies más importante de *Candida* incluida *C. albicans*

(CMI 0.0156-0.5 µg/ml), *C. glabrata* (0.016-0.25 µg/ml) y *C. tropicalis* (0.0313-0.5 µg/ml) y de *A. fumigatus* (<0.0156 µg/ml).

Por tanto, en su segunda gran publicación, Sasaki et al. concluyen que las concentraciones plasmáticas de micafungina en los pacientes estudiados con quemaduras graves fueron comparables o ligeramente inferiores a las descritas en voluntarios sanos. Además, pareciera que micafungina tiene una buena penetración en la escara de las quemaduras, pero debido al pequeño número de pacientes analizados, serían necesarios más estudios para corroborar estos hallazgos.

Es preciso mencionar la publicación reciente de un importante estudio llevado a cabo por Jullien et al.¹¹⁹ que formó parte del ensayo clínico EMPIRICUS¹²⁰ y en el que se estudió el comportamiento farmacocinético de micafungina en una población de pacientes críticos sépticos y en VM.

Conociendo las propiedades fundamentales de micafungina tales como farmacocinética lineal con actividad fungicida dosis-dependiente, volumen de distribución "aceptable" de 0.2 l/Kg, elevada unión a proteínas plasmáticas (99%), vida media de eliminación de 11-15 h y valores de CMI relativamente bajos bastante similares para todas las especies de *Candida* (rango de 0.06 y 0.12 mg/l)^{121,122}; la farmacocinética de micafungina en pacientes críticos había sido poco estudiada. Un estudio describió cómo se alteran los niveles de micafungina por todos los cambios que se suceden en sus propiedades farmacocinéticas al comparar pacientes ingresados en UCI con pacientes no críticos¹²³.

En el estudio multicéntrico de Jullien et al. se quiso identificar los diferentes factores asociados a la variabilidad farmacocinética interpaciente de micafungina y la probabilidad de determinar la eficacia

del fármaco mediante un análisis PK/PD a la dosis recomendada de 100 mg/día.

Se incluyeron pacientes críticos que cumplieron los criterios de inclusión (>18 años, estancia en UCI > 5 días, VM > 4 días, presencia de SRIS, al menos una colonización no relacionada con tracto gastrointestinal por *Candida* spp. y uso de antibioticoterapia de amplio espectro durante > 4 días durante los últimos 7 días).

Se excluyeron pacientes con evidencia de infección bacteriana que explicasen la situación del paciente, con infección fúngica invasiva, con recuento de neutrófilos <500 mm³ y quienes recibieran tratamiento antifúngico en la semana previa a la inclusión. Los pacientes fueron aleatorizados razón 1:1 a recibir o micafungina 100 mg administrada en perfusión durante 1 h, una vez al día, durante 14 días o placebo.

Se diseñó un modelo de simulación de Monte Carlo¹²⁴ para evaluar la probabilidad de alcanzar la eficacia de micafungina mediante el ratio AUC/CMI de diferentes especies de *Candida* en función de la dosis, puntuación del score SOFA, peso corporal, albúmina y CMI. Se investigaron 5 diferentes dosis (100, 150, 200, 250 y 300 mg), SOFA < y ≥10, albúmina ≤ o > 25 g/l y 8 diferentes pesos corporales (50, 60, 70, 80, 90, 100, 110 y 120 kg). Para el valor de referencia de la CMI se utilizaron los puntos de corte de EUCAST. Mil pacientes teóricos fueron simulados para cada SOFA score/dosis/peso/albúmina/CMI.

Fueron reclutados 100 pacientes en el brazo de micafungina y finalmente 99 fueron analizados por exclusión de un paciente. 90 pacientes precisaron TCRR y 11 estuvieron sujetos a terapia con ECMO durante los días de tratamiento.

En cuanto a los resultados farmacocinéticos, micafungina se comportó a través de un modelo de dos compartimentos con una cinética de eliminación de primer orden desde el compartimiento central. Las estimaciones medias de los parámetros (porcentaje de variabilidad interindividual) fueron de 1,34 l/h (34%) para el aclaramiento, 11.80 litros (38%) y 7.68 litros (39%) para los volúmenes de distribución central y periférico, respectivamente, y 4.67 l/h (37%) para el aclaramiento de distribución. Los valores de aclaramiento y los volúmenes de distribución aumentaron en un 14% cuando el nivel de albúmina fue ≤ 25 g/l y el aclaramiento disminuyó en un 25% cuando el puntaje del SOFA fue ≥ 10 . El peso corporal estuvo relacionado con los aclaramientos y volúmenes de distribución según los diferentes modelos simulados. La probabilidad de conseguir el objetivo mediante la ratio AUC/CMI con una dosis de 100 mg/día de micafungina fue $\geq 90\%$ en las infecciones por *Candida albicans* y *Candida glabrata*, excepto cuando la CMI fue ≥ 0.015 mg/L, y varió entre 0% y 40% para infecciones por *Candida parapsilosis* con CMI ≥ 0.5 mg/l.

Por lo tanto, los autores concluyen que la dosis recomendada de 100 mg/día de micafungina estaría asociada con una probabilidad muy baja de alcanzar la ratio AUC/CMI deseada en el caso de infección por *C. albicans* o *C. glabrata* con CMI ≥ 0.015 mg/l, así como en casi todos los casos de infección debido a *C. parapsilosis* por lo que la posibilidad de incrementar la dosis de micafungina en estos los pacientes debería ser considerada.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El paciente crítico posee características específicas en cuanto a la farmacocinética de los medicamentos. Entre las situaciones que implican un incremento de la permeabilidad capilar y por ende del volumen de distribución, al incrementarse el tercer espacio en el líquido intersticial, destacan: SRIS, sepsis, politraumatismos, quemados críticos, fluidoterapia intensa, presencia de edema o de terceros espacios, hipoalbuminemia, hiponatremia, etc.

La eficacia de un antimicrobiano depende, entre otros factores, de su capacidad para conseguir, en plasma y en el lugar de la infección, una concentración suficiente para inhibir el crecimiento de los microorganismos responsables del proceso infeccioso. Obviamente, dicha concentración viene determinada por algunas de las cualidades del fármaco entre las que destacan el volumen de distribución, el metabolismo y la cinética de excreción. Sin embargo, estas variables farmacocinéticas no son parámetros estables, sino que podrían variar en función de algunas características del paciente como pudiera ser el sexo, el peso, la talla o la edad e incluso según determinadas situaciones clínicas, como pueden ser el estado de las funciones hepática o renal o la presencia de un tercer espacio importante.

Característicamente en el paciente quemado crítico suelen confluir varias de estas situaciones que alteran el perfil farmacocinético de los medicamentos. Sin embargo, los estudios dirigidos a evaluar los parámetros farmacocinéticos no suelen incluir pacientes de estas características y por ello los datos disponibles en el paciente quemado son escasos.

Por otro lado, los pacientes quemados constituyen una población con alto riesgo para infecciones oportunistas y las infecciones fúngicas son las segundas, después de las bacterianas, que más se diagnostican durante el ingreso de un quemado crítico, describiéndose en

numerosas series como una de las principales causas de morbimortalidad en estos pacientes.

Candida spp. representa la principal causa de colonización fúngica en los pacientes quemados. La tasa de candidemia puede llegar hasta un 5% del total de pacientes colonizados y la mortalidad asociada a la misma puede sobrepasar el 30%. Además, el tratamiento inadecuado, así como el retraso del mismo, de una candidiasis invasiva se asocia a peor pronóstico y mayor mortalidad.

Hasta el año 2012, sólo dos estudios evaluaron cómo los diferentes cambios fisiopatológicos que se suceden en los pacientes quemados podían afectar las concentraciones plasmáticas (farmacocinética) de una equinocandina, micafungina, para el tratamiento de las candidiasis invasivas en estos pacientes. Pero, dentro de las limitaciones de esos estudios nos encontramos por ejemplo con el pequeño número de pacientes analizados, que las concentraciones del fármaco no se analizaron en todos los pacientes tanto en plasma como en escara y que la dosis empleada de micafungina fue dos y tres veces más alta de la habitualmente utilizada en nuestro entorno.

Es por todo ello que nos planteamos realizar un estudio sobre el perfil farmacocinético de micafungina en una población de pacientes quemados críticos a una dosis de 100-150 mg al día, determinando las concentraciones alcanzadas tanto en plasma como en escara y analizando posteriormente si las mismas cubrirían las CMI para las especies más importantes de *Candida*.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRIMARIO:

- Evaluar si el perfil farmacocinético de micafungina a una dosis de 100-150 mg/día alcanza concentraciones plasmáticas y en escaras en pacientes quemados críticos capaces de cubrir la CMI de las especies más importantes de *Candida* spp.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Valorar las posibles diferencias en la farmacocinética de la población a estudio según la superficie quemada.
- Determinar las complicaciones asociadas al tratamiento con micafungina.
- Describir las características epidemiológicas y microbiológicas de nuestra población de estudio.
- Evaluar la eficacia clínica y microbiológica del tratamiento con micafungina para candidiasis invasivas en pacientes quemados críticos.

PACIENTES Y MÉTODOS

1. ÁMBITO DEL ESTUDIO.

Pacientes ingresados en el área crítica de la **Unidad de Quemados del Hospital Universitario La Paz** (HULP). Esta Unidad es CSUR (Centros, Servicios y Unidades de Referencia) del Sistema Nacional de Salud.

El área crítica está bajo la responsabilidad compartida de los Servicios de Cirugía Plástica, Estética y Reparadora y del Servicio de Medicina Intensiva y consta de 10 camas con dotación completa para la atención a pacientes críticos, además de infraestructura para los aspectos específicos de los pacientes quemados (sala de hidroterapia, quirófano, etc.).

También cuenta con personal de enfermería y auxiliares de enfermería especializado y con la colaboración de otras especialidades, entre las que destaca Rehabilitación, Anestesia, Psiquiatría, etc.

2. DISEÑO DEL ESTUDIO.

Se trató de un estudio prospectivo, observacional, unicéntrico y farmacocinético, de una cohorte de enfermos quemados críticos que estuvieron ingresados en la Unidad desde el 16 de abril de 2013 (fecha de inclusión del primer paciente) hasta el 18 de diciembre de 2014 (fecha de inclusión del último paciente).

Este estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica-CEIC del HULP (3747) (**Anexo 1**) y por el Servicio de Control Farmacéutico y Productos Sanitarios de la Dirección General de

Ordenación e Inspección de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid (**Anexo 2**).

Los pacientes estudiados (o sus familiares) aceptaron su inclusión mediante la firma de consentimiento informado (**Anexo 3**) y en todo momento nos hemos ajustado a las normas de la Buena Práctica Clínica.

3. POBLACIÓN DEL ESTUDIO: CRITERIOS DE SELECCIÓN.

*** Criterios de inclusión:**

Se incluyeron pacientes quemados críticos adultos de ambos sexos ingresados en la Unidad de Quemados Críticos del HULP y que por su *situación clínica global* y que, por *sospecha o confirmación diagnóstica* de candidiasis invasiva, el médico tratante consideró necesario el uso de una equinocandina (Micafungina) en algún momento de su estancia en dicha Unidad.

Los pacientes incluidos cumplieron las recomendaciones de utilización del fármaco en el HULP, aprobadas por la Comisión de Infecciones, Profilaxis y Política Antibiótica.

Se define quemado crítico como los pacientes que reúnen los siguientes criterios de gravedad:

- Quemadura que afecta a $\geq 20\%$ de la superficie corporal.
- Quemadura $< 20\%$ y:
 - Sospecha de síndrome de inhalación con necesidad de VM.
 - Mecanismo eléctrico o químico.

- Edad avanzada (mayor de 75 años).
- Afectación profunda de cara y/o cuello.
- Score de isogravedad Abbreviate Burn Severity Index (ABSI) ≥ 5 .

Debido a que no es infrecuente la asociación entre quemadura y trauma, estos pacientes también fueron incluidos.

*** Criterios de exclusión:**

- Contraindicación del fármaco.
- Edad < 18 años.
- Embarazadas.
- Paciente que no cumpla los criterios de inclusión.
- Paciente que tenga previsto el traslado a otro Servicio hospitalario o a otro Centro Sanitario dentro de las 24 horas siguientes a la fecha de inclusión en el estudio.

*** Inicio del tratamiento:**

Se inició el tratamiento con micafungina ante sospecha y/o documentación microbiológica de infección fúngica. La dosis fue de 100 (10 pacientes) y 150 (5 pacientes) mg/24 horas iv.

*** Período de observación:**

El período de observación de cada paciente se dio por finalizado cuando el paciente recibió el alta hospitalaria por cualquier motivo.

*** Descripción del tratamiento y definición de la exposición:**

Micafungina 100-150 mg/24 horas administrada en una hora de perfusión como se establece en la ficha técnica del medicamento (**Anexo 4**).

*** Selección del grupo control:**

No procedió, al ser un estudio no comparativo.

4. VARIABLES E INSTRUMENTOS DE MEDIDA. DEFINICIÓN Y DESCRIPCIÓN DE LAS MEDICIONES.

*** Variable principal y secundarias de evaluación:**

Variable Principal: Motivo de utilización de la micafungina. Se clasificaron en una de las siguientes posibilidades: a) *tratamiento profiláctico*, b) *tratamiento anticipado* (shock séptico, sin foco de infección), c) *tratamiento empírico* de una infección probada, d) *tratamiento dirigido* de una infección documentada.

Variables Secundarias:

- Localización de la infección.
- Nivel de gravedad medido con el ABSI y el SOFA.
- Función hepática mediante la aplicación del índice SOFA al inicio y final del tratamiento con micafungina.

- Tratamiento de primera elección vs. tratamiento de rescate.
- Cambios de dosis durante el tratamiento.
- Días total de tratamiento con micafungina.
- Monoterapia o tratamiento combinado (antifúngicos).
- Respuesta clínica y microbiológica al final del tratamiento.
- Motivos de finalización del tratamiento.
- Efectos adversos graves que motivan retirada tratamiento.
- Estado vital al alta de UCI y del hospital.

*** Análisis estadístico:**

Se resumieron las variables continuas indicando los siguientes valores: media, desviación estándar, mínimo, percentil 25, percentil 50 (mediana), percentil 75 y máximo. Se presentó el recuento y porcentaje de pacientes para resumir las variables categóricas.

Se determinaron las concentraciones de micafungina en los tramos horarios establecidos y a partir de ellas se realizó la curva de concentración-tiempo, el AUC, la concentración máxima y vida media, tanto en el suero como en la muestra tejido que se obtuvo durante el procedimiento quirúrgico. El cálculo de las diferencias entre concentraciones (obtenidas en suero y tejido) permitió medir la tasa de penetración de micafungina en tejido.

La estadística descriptiva incluyó también frecuencias absolutas y relativas para variables categóricas, medias e intervalos de confianza (IC) del 95% para variables cuantitativas continuas, y medianas y rangos para variables cuantitativas ordinales.

Para el análisis, un valor p de < 0.05 se consideró estadísticamente significativo.

Se empleó el sistema SPSS (versión 13.0)/Statistical Package for

the Social Sciences para los diferentes cálculos.

5. ASPECTOS ÉTICOS.

*** Evaluación riesgo-beneficio para los sujetos de investigación:**

No se modificaron los cuidados habituales ni el manejo diagnóstico o terapéutico de los pacientes como consecuencia de la inclusión en el estudio. El estudio fue de carácter observacional e intentó dilucidar si existen modificaciones en la curva farmacocinética en los pacientes quemados como consecuencia de las características únicas de éstos.

*** Hoja de información y formulario de consentimiento:**

Anexo 3.

*** Confidencialidad de los datos:**

Se garantizó el anonimato de los pacientes y se protegió la identidad del paciente frente a terceros no autorizados. En los cuadernos de recogida de datos figuraron las iniciales y el código de identificación de los pacientes (nunca sus nombres).

*** Interferencia con los hábitos de prescripción del médico:**

Al tratarse de un estudio observacional, la participación de un paciente en este estudio en ningún caso interfirió en las decisiones terapéuticas y fue independiente del tratamiento que este requirió y que su médico consideró oportuno de acuerdo con su situación clínica. Además, de conformidad con la Orden SAS/3470/2009, los investigadores del estudio garantizaron también que los tratamientos utilizados en los pacientes incluidos se ajustaron a las condiciones establecidas en la práctica clínica habitual y recomendaciones actuales, siempre dentro del marco de la indicación autorizada en la ficha técnica de comercialización correspondiente. La decisión de tratar fue previa, independiente y disociada de la inclusión de pacientes en el estudio.

6. RECOGIDAS DE DATOS.

Por cada paciente se recogieron los siguientes datos:

- *Variables demográficas:* edad, sexo, peso, talla.
- *Fecha de ingreso* en HULP y UCI y *fecha alta* UCI y hospital.
- *Evolución* del paciente: Mortalidad.
- *Antecedentes patológicos:* Diabetes mellitus, neoplasia hematológica, insuficiencia renal crónica, EPOC, VIH, trasplantado, neoplasia sólida.
- *Diagnóstico al ingreso:* Mecanismo de la quemadura, presencia o no de síndrome de inhalación, porcentaje de SCTQ, profundidad de la quemadura.

- *Scores de isogravedad:* al ingreso y durante el período de estudio (ABSI, APACHE-II, SOFA).
- *Factores de riesgo de IFI:* catéter venoso central, sonda vesical, VM, nutrición parenteral total, neutropenia ($<500/\text{mm}^3$), esteroides, inmunosupresión, antibióticos >7 días, cirugía urgente/programada, colonización fúngica multifocal.
- *Tratamientos antifúngicos anteriores:* dosis, duración del tratamiento y motivo abandono.
- *Presencia de inestabilidad hemodinámica* (utilización de drogas inotrópicas).
- *Infección fúngica:* probada, probable, posible. Si es posible la identificación microbiológica del hongo presumiblemente causal: fecha de la toma de muestras, origen, género y especie y localización.
- *Terapia antifúngica* / Motivo de utilización de micafungina: tratamiento profiláctico, anticipado (shock séptico sin foco de infección), empírico de una infección probada o dirigido de una infección documentada.
- *Reacciones adversas.*
- *Fecha inicio y final del tratamiento.*
- *Eficacia de micafungina:* respuesta clínica/microbiológica.
- *Seguridad:* creatinina sérica diaria, reacciones relacionadas con la infusión (fiebre, escalofríos, dolores musculares, eritrodermias, cefalea, náuseas, entre otras).

Datos farmacocinéticos:

Diez pacientes fueron tratados con **100 mg de micafungina** diluidos en 100 ml de solución salina isotónica que se **perfundió** durante **60 minutos** por una bomba de infusión, **una vez al día**.

El muestreo se inició después de la primera dosis de micafungina, es decir, en el día 1 de tratamiento y se continuó durante **5 días consecutivos**.

Tiempos de extracción de las muestras: Las muestras séricas en los primeros 10 pacientes estudiados se obtuvieron con la siguiente secuencia:

- 1.- Inmediatamente después de terminada la perfusión de la primera dosis (C_{max} = pico).
- 2.- Inmediatamente antes de la segunda dosis (C_{min} = valle).
- 3.- Inmediatamente antes de la cuarta dosis (C_{min} = valle).
- 4.- Inmediatamente después de la perfusión de la cuarta dosis (C_{max} = pico).
- 5.- Inmediatamente antes de la quinta dosis (C_{min} = valle).
- 6.- Inmediatamente después de la perfusión de la quinta dosis (C_{max} = pico).

Las **muestras de tejido de las quemaduras (escaras)** se obtuvieron en el **día 5** de tratamiento de entre 1 y 3 h después del inicio de la perfusión de micafungina.

Tubo y volumen de muestra: Las muestras de sangre (5 ml) se recogieron en tubos heparinizados protegidos de la luz, se centrifugaron inmediatamente (1000 g durante 10 min a 4 °C) y el plasma sobrenadante se almacenó a -20 °C hasta su análisis.

Las muestras de tejido se recogieron en un tubo sin aditivos y se almacenaron inmediatamente a -20 °C hasta su posterior análisis.

El análisis farmacocinético tanto de las muestras séricas como de las de tejido se realizó en el **Servicio de Farmacia del Hospital del Mar** de Barcelona a cargo de los doctores Santiago Grau y Sonia Luque.

*Método analítico de determinación de micafungina mediante la técnica de **cromatografía líquida de alta resolución** (HPLC):*

La concentración de micafungina en muestras de plasma humano se determinó mediante una técnica de HPLC debidamente validada. Este método analítico es exacto, preciso, sensible y específico para medir las concentraciones de micafungina en fluidos biológicos. La técnica analítica es lineal (coeficiente de linealidad > 0,99) en todo el rango de concentraciones estudiadas, con valores de exactitud de entre el 85-115% y de precisión (coeficiente de variación < 20%) para la variabilidad intra día e inter día, respectivamente y con un límite de cuantificación del 0,5 mg/l.

Equipo cromatográfico:

El equipo HPLC es modular y está compuesto por varios módulos entre los que se incluyen una bomba binaria (Waters 1525) con horno, un degasificador (Waters In-line degasser) un inyector automático (Waters 717 plus Autosampler), un detector espectrofotométrico UV-Vis (Waters 1487 (2487) y un detector de fluorescencia (Waters 2475).

Procedimiento analítico:

Se procedió a la preparación de una solución de trabajo de micafungina (100 µg/ml en metanol/agua 50/50 (v/v)) a partir de la cual se prepararon los patrones en plasma a concentraciones de 1 a 15 µg/ml. La solución madre de trabajo inicial de micafungina 100 µg/ml se alicuotó y se conservó congelada a -80 °C.

Determinación de micafungina en muestras de plasma:

Se partió de un volumen de 100 µl de muestra al que se adicionaron 100 µl de acetonitrilo (ACN) para la precipitación de proteínas y se agitó vigorosamente la solución en vórtex durante 10 segundos. Posteriormente se procedió a centrifugar la mezcla a 11000g durante 5 minutos. Del sobrenadante obtenido, se cogió una alícuota de 50 µl que se inyectó en el equipo cromatográfico. La fase móvil estuvo compuesta de una mezcla de tampón de amonio fosfato 0.02 M (con un pH ajustado de 4.5) con ACN en una proporción v/v: 55/45.

Condiciones cromatográficas:

La separación cromatográfica se realizó en una columna de fase reversa Symmetry (Sunfire) C18 5mm (4,6 mm x 150 mm) (Waters corporation) con una precolumna Waters (Sunfire C18 5 um 4.6 x 20 mm). La columna se mantuvo durante el análisis a una temperatura de 30 °C. La fase móvil estuvo compuesta por una mezcla de tampón amonio fosfato 0.02 M (con un pH ajustado a 4.5) con ACN en una proporción V/V: 56/44 (55/45). El volumen de inyección de las muestras fue de 50 µl. La elución de micafungina se realizó en isocrático a un flujo de 1 ml/min y se detectó mediante un detector de ultravioleta a una longitud de onda de 273 nm. Bajo estas condiciones

de trabajo, el tiempo de retención de micafungina fue de 8.6 minutos.

Los **restantes 5 pacientes** del estudio recibieron **150 mg/24h iv.**

Extracción de muestras para la determinación de los niveles plasmáticos de micafungina :

Micafungina se diluyó en 100 ml de solución salina isotónica y se administró en una perfusión de 60 min. La solución fue protegida de la luz para evitar su degradación.

Las muestras fueron extraídas al primer y al cuarto día de iniciar el tratamiento para asegurar alcanzar el **estado estable o de equilibrio**.

Para el cálculo de curvas farmacocinéticas:

Primer día: Una muestra antes de iniciar la perfusión de micafungina (control). Concentración pico (al finalizar la perfusión de 60 min), seguidas de muestras a las 3h, 5h, 8h, 18h, 24h tomando como referencia el fin de la perfusión de micafungina.

Cuarto día: Una muestra inmediatamente antes de la administración de micafungina (concentración valle), seguidas de una muestra al finalizar la perfusión de 60 min (concentración pico), seguidas de muestras a las 3h, 5h, 8h, 18h, 24h tomando como referencia el fin de la perfusión de micafungina.

7. PROCEDIMIENTOS DE COMUNICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS

Dado el carácter prospectivo del estudio, nos comprometimos a comunicar de forma inmediata al Departamento Responsable de la Seguridad Global del Producto todos los acontecimientos adversos graves y los casos de muerte ocurridos en el estudio que estuviesen relacionados con el Producto tan pronto como se tuviera conocimiento de dicho acontecimiento o fallecimiento siempre que no se hubiese cumplido con esta obligación en su momento.

Igualmente nos responsabilizamos en comunicar a las Autoridades Sanitarias de todos los acontecimientos adversos graves y los casos de muerte ocurridos durante el período de seguimiento del estudio y que estuviesen relacionados con el Producto, en cumplimiento con las leyes y disposiciones que sean aplicables.

RESULTADOS

En los últimos 5 años (2012-2017) se han registrado un total de 11 candidiasis invasivas (en forma de candidemia) en la Unidad de Quemados Críticos del HULP:

- *Candida albicans*: 5
- *Candida glabrata*: 2
- *Candida parapsilosis*: 2
- *Candida tropicalis*: 1
- *Candida guilliermondii*: 1

De esas 11, 5 se aislaron en **pacientes quemados** (3 por *C. albicans*, una por *C. tropicalis* y otra por *C. parapsilosis*).

Las otras 6 se corresponden a pacientes con politraumatismos, shock séptico por infección necrotizante de piel y partes blandas y pacientes oncohematológicos.

Como se detalla a continuación, durante nuestro período de estudio (abril 2013 - diciembre 2014), se diagnosticaron 2 candidemias en 2 pacientes quemados críticos.

1. PACIENTES QUE RECIBIERON 100 MG/DÍA DE MICA FUNGINA.

1.1. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS:

Durante el primer período de estudio 10 pacientes quemados críticos cumplieron los criterios de inclusión del estudio y no presentaron los de exclusión.

En la **tabla 14** se detallan las principales características de los pacientes: 8 (80%) fueron hombres y 2 (20%) mujeres, mediana de edad 40.5 años, de SCTQ 42%, con 34% de quemaduras profundas.

La mediana de ABSI al ingreso fue 9 puntos (mortalidad predicha 30-50%) y del APACHE II 14 puntos.

Estos 10 pacientes tuvieron una mediana de estancia media en UCI de 39 días. Fallecieron el 40% (n=4) en contexto de shock séptico refractario con fracaso multiorgánico.

El mecanismo de producción en el 60% de los pacientes fue llama y en 40% deflagración.

Presentaron síndrome de inhalación el 30% y el 100% de los pacientes se encontraban en VM al ingreso en la Unidad.

Tabla 14. Características de los pacientes incluidos

Paciente	Género	Edad (años)	Peso corporal (kg)	IMC (kg/m ²)	SCTQ (%)	Profundidad (%)	ABSI	Estancia UCI (días)	Mortalidad
1	M	57	75	28.6	35	20	9	75	NO
2	M	18	50	20.0	40	35	8	23	SI
3	H	77	80	27.7	23	16	8	17	NO
4	H	53	90	27.8	70	40	12	43	SI
5	H	35	80	24.7	23	12	7	19	NO
6	H	24	85	26.2	70	60	11	70	NO
7	H	24	95	29.3	80	70	12	61	NO
8	H	29	70	22.9	60	50	10	90	NO
9	H	46	90	27.8	44	34	10	34	SI
10	H	64	80	24.7	34	28	9	35	SI
Mediana		40.5	80.0	27.0	42	34.5	9.5	39	
Rango intercuartil		18.6-58.8	73.8-90.0	24.3-28.0	31.3-70.0	19.0-52.5	8-11	22-71.3	

El 40% de los pacientes precisó cirugía urgente (primeras 24 horas) a cargo del Servicio de Cirugía Plástica y estuvo en relación a escarofasciotomías, principalmente en miembros superiores, inferiores, tórax y abdomen, debido a la alta probabilidad de desarrollar síndromes compartimentales.

1.2. DATOS ANALÍTICOS:

En la **tabla 15** se presentan los parámetros analíticos y principales reactantes de fase aguda en el momento del ingreso de los pacientes en la Unidad.

Tabla 15. Parámetros analíticos al ingreso de los pacientes incluidos.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Mediana
Leucocitos x10 ³ /μL	25.0	37.0	9.3	46.0	21.4	33.2	34.0	24.6	24.0	18.6	25.0
PCR mg/L	9.8	18.4	44.3	8.3	<2.9	2.8	<2.9	2.9	48	201	9.05
PCT ng/mL	0.15	4.27	0.24	0.45	<0.05	0.8	1.17	0.3	0.9	0.48	0.46
Láctico nmol/L	0.5	4.7	3.5	2.5	1.2	3.6	2.20	2.90	2.90	1.50	2.7

1.3. DATOS MICROBIOLÓGICOS Y ANALÍTICOS AL INICIO Y DURANTE EL TRATAMIENTO CON MICA FUNGINA:

El perfil microbiológico de los 10 pacientes en relación a aislamientos, cultivos y colonizaciones se presenta en la **Tabla 16**. Además, se hace referencia a los distintos antibióticos que cada uno

de los pacientes tenía pautado en su tratamiento en el momento de inclusión en el estudio y del inicio del tratamiento con micafungina.

Tabla 16. Perfil microbiológico de los pacientes al inicio del tratamiento con micafungina.

Paciente	1	2	3	4	5
Preventiva / Colonizaciones	Axilar y faríngeo: <i>A. baumannii</i>	Negativo	<i>K. pneumoniae</i> <i>BLEE</i> <i>carbapenemasa</i>	Negativo	<i>K. pneumoniae</i> <i>BLEE</i> <i>carbapenemasa</i>
Microbiología / Cultivos	AB y piel quemada: <i>A. baumannii</i>	Piel quemada: <i>P. aeruginosa</i> y <i>A. baumannii</i> . AB: <i>A. baumannii</i>	Quemadura: <i>K. pneumoniae</i> <i>BLEE</i> <i>carbapenemasa</i> HC: <i>C. parapsilosis</i> (Ext 24h antes del día 1)	Quemadura: <i>P. aeruginosa</i> <i>Staphylococcus coagulsa</i> -	Q: <i>P. aeruginosa</i> <i>S. maltophilia</i> HC y catéter: <i>E. cloacae</i>
ATB	Meropenem Linezolid Colimicina	Linezolid Colimicina Ciprofloxacino	Meropenem Linezolid Colimicina	Meropenem Linezolid Amikacina	Meropenem Linezolid Amikacina

Paciente	6	7	8	9	10
Preventiva / Colonizaciones	Negativo	Negativo	Negativo	Ingle, recto y axila: <i>A. baumannii</i>	Negativo
Microbiología / Cultivos	AB: <i>S. maltophilia</i> HC: <i>S. marcescens</i>	Q: <i>A. pittii</i> <i>Enterococcus casseliflavus</i> HC: <i>S. marcescens</i>	Q: <i>S. maltophilia</i> <i>P. fluorescens</i> <i>C. albicans</i>	Q y AB: <i>A. baumannii</i> HC: <i>C. albicans</i> (Ext 1er día)	AB: <i>C. albicans</i> Q: <i>A. baumannii</i> <i>S. maltophilia</i>
ATB	Meropenem Linezolid TMP-SMZ	Meropenem Levofloxacino Colimicina	Levofloxacino Cefepime Linezolid	Piperacilina-TZB TMP-SMZ, Linezolid Colimicina	Meropenem Linezolid Colimicina

Como se puede observar, 3 pacientes presentaron aislamiento de *Candida albicans*; uno en quemadura, otro en aspirado bronquial y un tercer paciente en forma de candidemia (que se aisló en hemocultivos extraídos el día 1 del tratamiento con micafungina). Cuando se obtuvo el resultado del antifungigrama, la levadura fue sensible a fluconazol (CMI 0.25 µg/ml).

Un único paciente desarrolló una candidiasis invasiva por una especie no-albicans, que correspondió a una candidemia por *Candida*.

parapsilosis. Los hemocultivos se extrajeron 24 h antes del día 1 de tratamiento con micafungina. A los 6 días se recibió el resultado del antifungigrama: *C. parapsilosis* sensible a fluconazol (CMI: 0.5 µg/ml).

Ambos antifungigramas fueron interpretados con los puntos de corte propuestos por el **CLSI: M27-S4**. Reference Meth for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts, Fourth International Supplement.

Las 2 candidemias que se aislaron en nuestros pacientes fueron también sensibles a otros antifúngicos: anfotericina B liposomal, voriconazol, itraconazol y las 3 equinocandinas.)

Todos los pacientes incluidos precisaron soporte vasoactivo con noradrenalina al inicio del tratamiento con micafungina; además todos se encontraron en VM, eran portadores de catéter venoso central, de sondaje vesical y tenían pauta nutricional parenteral complementaria binaria.

Habían presentado un promedio de 2 intervenciones quirúrgicas tales como desbridamiento y cobertura con injertos cutáneos antes de la inclusión en el estudio.

Desde el punto de vista analítico, la situación de los 10 pacientes al día 1 y 5 del tratamiento fue la siguiente (**Tabla 17 y 18**):

Tabla 17. Parámetros analíticos, SOFA y Candida score en el día 1 de tratamiento.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Mediana
SOFA	1	4	2	6	5	5	6	2	9	4	5
Temp °C	38	39.5	37	38.2	39.7	38.1	37.6	39	38.5	37	38.1
Leucocitos x10³/μL	9.3	32.2	9.3	50.4	87.0	13.9	29.96	36.0	13.5	18.6	24.28
PCR mg/L	---	242	153	270	236	290	197	212	402	201	236
PCT ng/mL	---	4.27	0.19	1.87	32.3	17.28	38.44	0.58	3.26	0.48	3.26
Láctico nmol/L	0.5	4.7	1.3	1	2.8	1.7	0.9	1.2	2.9	1.5	1.4
Candida Score	2	3	1	2	4	4	4	3	5	4	3

Tabla 18. Parámetros analíticos y SOFA en el día 5 de tratamiento.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Mediana
SOFA	1	3	2	5	5	5	6	2	8	3	4
Temp °C	37	38.5	36.5	38	37.7	36.8	37	38.1	37.5	36.2	37.2
Leucocitos x10³/μL	14.2	23.7	9.5	31.0	37.5	33.9	21.8	32.4	25.4	26.4	25.9
PCR mg/L	---	257	---	244	---	222.6	253	---	326	---	253
PCT ng/mL	---	3.14	---	0.82	---	4.64	9.56	0.58	3.37	0.38	3.14
Láctico nmol/L	0.7	3.8	0.9	0.9	0.58	1.4	1.3	0.69	1.00	2.30	0.9

Ningún paciente presentó durante los 5 días de tratamiento datos analíticos que correspondiesen a disfunción/fallo hepático medido a través de la escala SOFA. En la tabla **Tabal 19** se detalla el perfil hepático al inicio y finalización del tratamiento.

Tabla 19. Perfil hepático de los pacientes durante los días 1 y 5 del tratamiento.

	Perfil hepático	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	AST (UI/L)	35	30		78	13	125	34		29	
	ALT (UI/L)	21	27		34	17	75	14		16	
Día 1	Plaquetas (x10e3/x10 ³ /μL)	485	379	346	164	346	206	802	874	737	393
	AP (%) - INR	73 - 1.2	50 - 1.7	95 - 1.0	97 - 1.0	73 - 1.2	82 - 1.1	82 - 1.1	76 - 1.2	80 - 1.1	81 - 1.1
	Albúmina (g/dL)	<1.5	<1.5					< 1.5		<1.5	
	Bilirrubina total (mg/ dL)	0.4	0.79	0.4	0.3	1.6	0.6	0.2	0.2	0.5	
	AST (UI/L)				46		80	38	58		
	ALT (UI/L)				33		60	23	64		
Día 5	Plaquetas (x10e3/x10 ³ /μL)	446	203	534	247	323	358	680	975	593	708
	AP (%) - INR	73 - 1.2	54 - 1.4	99 - 1.0	87 - 1.1	96 - 1.0	52 - 1.4	76 - 1.1	81 - 1.1	90 - 1.1	78 - 1.1
	Albúmina (g/dL)								<1.5		
	Bilirrubina total (mg/dL)	0.3	0.3	0.4	0.1	0.4	0.8	0.2	0.3	1.0	

Sólo un paciente precisó TCRR durante los días 2, 3 y 4 de tratamiento con micafungina, que además correspondió al paciente que presentó la candidemia por *C. albicans*.

1.4. DATOS FARMACOCINÉTICOS:

Los resultados farmacocinéticos de los primeros 10 pacientes incluidos en el estudio se detallan en las **tablas 19 y 20**.

La mediana de días desde el ingreso de los pacientes en la Unidad y el inicio del tratamiento con micafungina fue de 12 días (rango 8-38) y como ya se expuso anteriormente, la mediana de la puntuación SOFA al inicio del tratamiento fue de 5 puntos.

Todos los pacientes recibieron una dosis diaria de 100 mg de micafungina y la media de esta dosis diaria normalizada por peso corporal fue de 1.3 ± 0.3 mg/Kg.

En el 100% de los pacientes el motivo de utilización de la equinocandina fue como tratamiento anticipado ante la situación de shock séptico sin foco.

Tabla 19. Concentración de micafungina en plasma y en tejido de quemadura (escara):

Paciente	SOFA al inicio de micafungina	Días desde el ingreso hasta el inicio del tratamiento	Dosis micafungina (mg/Kg peso corporal)	Cmax/Cmin en plasma después de la primera dosis (µg/ml)	Cmax/Cmin en plasma al período estacionario (µg/ml)	Concentración de micafungina en escara al día 5 (µg/g)
1	1	38	1.3	8.6/0.8	7.4/1.0	2.3
2	6	15	2.0	8.5/1.1	9.4/1.8	<LQ
3	2	12	1.3	6.4/0.8	10.3/1.2	<LQ
4	6	8	1.1	3.9/0.5	4.5/0.8	0.4
5	5	10	1.3	7.5/1.8	8.0/1.4	0.6
6	5	12	1.2	3.4/0.5	5.0/0.9	1.5
7	5	15	1.1	3.8/0.4	4.0/0.4	0.2
8	2	34	1.4	4.8/0.5	4.3/1.0	0.2
9	6	8	1.1	4.5/1.1	9.1/2.3	0.2
10	5	10	1.3	4.1/0.7	5.4/1.0	0.7
Mediana	5.0	12	1.3	4.6/0.7	6.4/1.0	0.5
Rango intercuartil	3.5-6	9.5-19.8	1.1-1.4	3.9-7.5/0.5-1.1	4.5-9.1/0.9-1.4	0.3-1.1

Tabla 20. Concentración de micafungina en plasma y en tejido de quemadura (escara):

	Muestra	Tiempo después de la infusión (horas)	Paciente										Mediana	Rango Intercuartil
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Concentración plasmática de micafungina (µg/ml)	P1	1	8.6	8.5	6.4	3.9	7.5	3.4	3.8	4.8	4.5	4.1	4.6	3.9-7.5
	V2	24	0.8	1.1	0.8	0.5	1.8	0.5	0.4	0.5	1.1	0.7	0.7	0.5-1.1
	V4	96	0.8	2.0	1.1	1.2	1.4	0.6	0.9	0.8	1.9	1.0	1.1	0.8-1.4
	P4	97	8.6	9.0	5.8	7.5	7.0	6.5	3.4	4.5	9.1	5.0	6.8	5.0-8.6
	V5	120	1.0	1.8	1.2	0.8	1.4	0.9	0.4	1.0	2.3	1.0	1.0	0.9-1.4
	P5	121	7.4	9.4	10.3	4.5	8.0	5.0	4.0	4.3	9.1	5.4	6.4	4.5-9.1
Concentración de micafungina en escara (µg/g tejido)	T5	1-3	2,3	<LQ	<LQ	0,4	0,6	1,5	0,2	0,2	0,2	0,7	0.5	0.3-1.1

Nota: P1, concentración pico de micafungina en el día uno de tratamiento; V2, concentración valle en el día 2; V4, concentración valle en el día 4; P4, concentración pico en el día 4; V5, concentración valle en el día 5; P5, concentración pico en el día 5; LQ, límite de cuantificación.

2.- PACIENTES QUE RECIBIERON 150 MG/DÍA DE MICA FUNGINA.

En el segundo período de estudio se incluyeron los últimos 5 pacientes, cuyos resultados se exponen a continuación.

2.1. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS:

De los 5 pacientes estudiados, 4 fueron hombres, la mediana de edad fue de 43 años, de SCTQ 57%, con 40% de profundidad (**Tabla 21**).

La mediana del ABSI al ingreso fue la misma que la de los 10 pacientes anteriores, 9 puntos. Fallecieron el 60% (n=3) de los pacientes en la misma situación clínica que los anteriores: shock séptico refractario.

Tabla 21. Características de los pacientes.

Paciente	Género	Edad (años)	Peso corporal (kg)	IMC (kg/m ²)	SCTQ (%)	Profundidad (%)	ABSI	Estancia UCI (días)	Mortalidad
1	H	50	75	24.5	75	50	7	35	SI
2	H	35	83	24.4	35	20	7	63	NO
3	H	49	80	26.1	57	30	12	110	NO
4	M	38	75	26.7	57	45	9	18	SI
5	H	43	120	35.2	50	40	10	30	SI
Mediana		43	80	26.1	57	40	9	35	

Los mecanismos de la quemadura fueron: llama (Dos pacientes), escaldadura (Un paciente), quemadura eléctrica (Un paciente) y quemadura por deflagración (Un paciente).

En 4 pacientes el motivo de utilización de micafungina fue la profilaxis de infección por *Candida*, todos ellos con un Candida score de 2. En un paciente (paciente 2), con un Candida score de 4, se inició el tratamiento por sospecha de candidiasis invasiva.

En estos 5 pacientes no hubo aislamiento de ninguna especie del género *Candida* spp.

2.2. DATOS ANALÍTICOS:

En las siguientes **tablas (22, 23, 24, 25 y 26)** se exponen los resultados analíticos en relación a: marcadores infecciosos, reactantes de fase aguda, perfil hepático, incluyendo albúmina y proteínas, de los 5 pacientes, durante los 5 días de tratamiento y seguimiento.

Tabla 22. Parámetros analíticos del paciente 1 durante los 5 días de tratamiento con micafungina 150 mg/día.

Parámetro	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5
Leucocitos x10e3/ μ L	15.7	11.7	10.1	12.1	11.1
Plaquetas x10e3/ μ L	144	176	307	428	374
AP %	91	94	92	79	84
PCR mg/L	309.44	270.2	259.2	---	262
PCT ng/mL	---	---	0.49	---	1.3
AST UI/L	44	44	---	---	31
ALT UI/L	25	21	---	---	23
GGT UI/L	167	137	---	---	97
Fosfatasa alcalina UI/L	209	174	---	---	---
Bilirrubina total mg/dL	0.8	0.5	---	0.7	0.7
Albúmina g/dL	2.3	2.1	---	---	---
Proteínas totales g/dL	---	---	4.7	---	---

Tabla 23. Parámetros analíticos del paciente 2 durante los 5 días de tratamiento con micafungina 150 mg/día.

Parámetro	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5
Leucocitos x10e3/ μ L	24.4	20.24	16.7	13.6	10.1
Plaquetas x10e3/ μ L	874	1019	471	575	498
AP %	62	66	101	109	84
PCR mg/L	---	264.13	259.2	134	219
PCT ng/mL	48.02	69.01	42.10	17.10	9.76
AST UI/L	19	36	---	---	21
ALT UI/L	11	12	---	---	10
GGT UI/L	353	114	---	---	230
Fosfatasa alcalina UI/L	---	174	---	---	---
Bilirrubina total mg/dL	0.7	0.24	---	0.3	0.1
Albúmina g/dL	---	1.7	---	---	---
Proteínas totales g/dL	3.6	3.5	---	---	---

Tabla 24. Parámetros analíticos del paciente 3 durante los 5 días de tratamiento con micafungina 150 mg/día.

Parámetro	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5
Leucocitos x10e3/ μ L	2.5	2.9	2.3	2.9	3.0
Plaquetas x10e3/ μ L	262	210	252	282	282
AP %	81	82	66	59	68
PCR mg/L	119.0	122.0	---	134	122.0
PCT ng/mL	0.09	0.08	---	0.21	0.18
AST UI/L	---	---	---	---	8
ALT UI/L	---	---	---	---	8
GGT UI/L	---	---	---	---	142
Fosfatasa alcalina UI/L	---	---	---	---	---
Bilirrubina total mg/dL	0.2	---	---	---	0.4
Albúmina g/dL	---	---	---	---	---
Proteínas totales g/dL	6.5	---	---	---	6.4

Tabla 25. Parámetros analíticos del paciente 4 durante los 5 días de tratamiento con micafungina 150 mg/día.

Parámetro	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5
Leucocitos x10e3/ μ L	30.8	59	41.1	24.1	16.0
Plaquetas x10e3/ μ L	262	148	145	79	34
AP %	59	41	59	64	61
PCR mg/L	218.0	---	297.6	262.0	270.1
PCT ng/mL	0.47	---	3.36	1.16	1.66
AST UI/L	32	---	44	---	32
ALT UI/L	28	---	28	---	30
GGT UI/L	46	---	48	---	48
Fosfatasa alcalina UI/L	---	---	---	---	---
Bilirrubina total mg/dL	0.3	0.2	---	1.3	1.4
Albúmina g/dL	0.3	---	---	---	---
Proteínas totales g/dL	3.2	3.3	---	4.1	4.2

Tabla 26. Parámetros analíticos del paciente 5 durante los 5 días de tratamiento con micafungina 150 mg/día.

Parámetro	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5
Leucocitos x10e3/ μ L	8.8	6.5	41.2	19.3	16.9
Plaquetas x10e3/ μ L	78	54	74	65	97
AP %	87	---	51	47	61
PCR mg/L	198.0	219.0	309.0	323.3	---
PCT ng/mL	1.40	2.49	35.68	23.60	---
AST UI/L	279	210	---	1680	---
ALT UI/L	51	59	---	965	---
GGT UI/L	19	130	---	105	---
Fosfatasa alcalina UI/L	---	209	---	---	---
Bilirrubina total mg/dL	0.7	1.48	2.2	2.1	---
Albúmina g/dL	---	2.8	---	---	---
Proteínas totales g/dL	4.7	---	5.1	5.3	---

2.3. DATOS FARMACOCINÉTICOS PLÁSMATICOS Y EN ESCARA:

Las concentraciones plasmáticas y en escara que se alcanzaron en estos 5 pacientes y que se obtuvieron de un total de 7 extracciones los días 1 y 4 de administración se representan en las tablas **27, 28** y **29**.

Tabla 27. Concentraciones plasmáticas ($\mu\text{g/ml}$) de micafungina en el día 1

Tiempo (h)	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	MEDIA	DE
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
1	5.5	9.3	5.1	9.1	4.5	6.7	2.3
4	2.9	3.9	2.6	3.8	2.7	3.2	0.6
6	2.4	3.4	2.1	3.8	2.4	2.8	0.7
9	2.0	2.7	1.8	3.2	1.9	2.3	0.6
19	1.0	1.4	1.0	2.2	1.6	1.4	0.5
25	0.8	1.1	8.4	8.9	8.5	5.6	4.2

Tabla 28. Concentraciones plasmáticas ($\mu\text{g/ml}$) de micafungina en el día 4

Tiempo (h)	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	MEDIA	DE
0	2.1	1.2	1.1	2.7	2.1	1.8	0.7
1	8.9	7.0	7.4	10.4	6.3	8.0	1.6
4	5.3	4.2	4.4	6.9	5.4	5.2	1.1
6	4.9	3.5	3.1	6.6	5.0	4.6	1.4
9	3.7	2.6	2.6	5.8	4.9	3.9	1.4
19	2.7	1.6	1.6	4.0	2.9	2.6	1.0
25	8.4	1.0	4.1	10.4	8.7	6.5	3.9

Tabla 29. Concentraciones en escara ($\mu\text{g/g}$) de micafungina.

Paciente	Día de tratamiento	Tiempo (h) después de iniciar la infusión de la última dosis	Concentración ($\mu\text{g/g}$ tejido)
1	4	25h	0.09
2	5	1h	1.44
3	4	25h	1.07
4	4	25h	0.84
5	4	25h	0.15

3. REACCIONES ADVERSAS.

No se registraron efectos secundarios ni eventos adversos en ninguno de los 15 pacientes incluidos en el estudio durante el período de tratamiento ni seguimiento.

DISCUSIÓN

Nuestro estudio fue el primer y más extenso estudio donde se analiza la farmacocinética de micafungina a una dosis de 100-150 mg/día tanto en el plasma como en la escara de pacientes quemados críticos. Como se detallará más adelante, las concentraciones plasmáticas que se alcanzaron fueron ligeramente más bajas a la registrada en voluntarios sanos y en pacientes con infecciones fúngicas invasivas pero comparables o también, ligeramente menor, a las descritas hasta el momento en otros pacientes quemados tratados con micafungina. En relación a la escara se consiguió una aceptable penetración de la equinocandina.

Esto nos permitió realizar dos importantes publicaciones en revistas científicas con alto factor de impacto.

La primera de ellas referida a una población de pacientes quemados críticos en los que se estudió la farmacocinética de micafungina a una dosis de 100 mg/día; además pudimos analizar la penetración de la equinocandina en los tejidos de las quemaduras en una serie amplia de pacientes¹²⁵.

En la segunda publicación se comparó la farmacocinética de micafungina tanto en plasma como en tejidos (escara y líquido peritoneal) en dos poblaciones diferentes de pacientes: quemados críticos y pacientes críticos con infección intraabdominal¹²⁶.

1. Pacientes que recibieron 100 mg/día de micafungina.

En los 10 primeros pacientes incluidos, la media de concentraciones pico de micafungina, es decir, al final de la perfusión, fueron de 5.5, 6.7 y 6.7 µg/ml en los días 1, 4 y 5 respectivamente;

en lo que respecta a la concentración valle (antes de la siguiente dosis administrada según protocolo) la media de concentraciones de micafungina fueron de 0.8, 1.2 y 1.2 µg/ml en los días 1, 4 y 5 respectivamente.

Cuando comparamos las concentraciones plasmáticas de micafungina después la primera dosis y de las siguientes administradas, la concentración valle en el día 5 (V5) fue significativamente mayor que la concentración valle del día 2 (V2) (media \pm DE 1.8 \pm 0.54 vs 0.82 \pm 0.42 ($p=0.02$)). Sin embargo, sólo se observó una tendencia después de comparar la concentración pico del día 5 (P5) con la respectiva del día 1 (P1) (media \pm DE 6.73 \pm 2.37 vs 5.55 \pm 2.03 ($p=0.07$)).

Por otro lado, la concentración media de micafungina en la escara de la quemadura fue 0.8 µg/g de tejido (rango <0.1-2.3). En 2 pacientes (paciente 2 y 3), la concentración de micafungina en la escara estuvo por debajo del límite de cuantificación.

En el día 5, las concentraciones plasmáticas de micafungina durante los períodos valle (V5) y pico (P5) no tuvieron correlación farmacocinética con las concentraciones alcanzadas en los tejidos de la quemadura (escara). Cuando consideramos la posible influencia de la extensión de la quemadura sobre las concentraciones de micafungina, se observó una correlación lineal negativa entre las concentraciones plasmáticas de micafungina después de la primera administración (P1 y V2) y el porcentaje de SCTQ (Coeficiente de correlación ρ de Spearman = -0.695 ($p=0.03$) en P1 y ρ de Spearman = -0.787 ($p=0.01$) en V2). Igualmente, después de repetidas dosis de micafungina, la concentración pico en el día 5 (P5) estuvo inversamente correlacionada con el porcentaje de SCTQ (ρ de Spearman = -0.750 ($p=0.01$)).

Por el contrario, no hallamos correlación entre las concentraciones de micafungina en escara y el porcentaje de SCTQ.

En relación a la farmacodinámica, las concentraciones valle de micafungina alcanzadas en plasma después de la dosis inicial fueron entre 3.2 y 56.3 veces más altas que las CMI registradas de esta equinocandina contra las especies más importantes de *Candida*: *C. albicans* (CMI <0.032 µg/ml), *C. glabrata* (CMI <0.032 µg/ml), *C. krusei* (CMI ≤0.125 µg/ml) y *C. tropicalis* (CMI <0.064 µg/ml)¹²⁷.

Igualmente, las concentraciones alcanzadas en escara de la micafungina después de las repetidas administraciones fueron mayores que las principales CMI de esta equinocandina necesarias para tratar las 4 especies de *Candida* mencionadas anteriormente.

Sin embargo, en el caso de *Candida parapsilosis*, las concentraciones en plasma que hallamos después de la dosis inicial y las concentraciones en escara que obtuvimos después de varias dosis superó los valores de CMI registrados (1 µg/ml) en sólo tres pacientes.

Recordemos que los pacientes quemados representan una subpoblación de pacientes críticos con un elevado riesgo de complicarse con infecciones fúngicas invasivas, por lo que la determinación de los niveles plasmáticos de los principales antifúngicos recomendados por las Guías de Práctica Clínica, incluso la adecuada penetración de los mismos en los tejidos (escaras) quemados, es fundamental para asegurar un tratamiento eficaz y evitar así importantes complicaciones clínicas.

En resumen, en este estudio encontramos que en los primeros 10 pacientes analizados (100 mg de micafungina iv/día), las

concentraciones medias pico (al final de la perfusión) de micafungina en plasma fueron 5.5, 6.7 y 6.7 $\mu\text{g/ml}$ en los días 1, 4 y 5 respectivamente. En lo que respecta a la escara, la concentración media fue 0.8 $\mu\text{g/g}$.

Estos resultados demuestran que en los 10 pacientes analizados las concentraciones de micafungina tanto en plasma como en escara fueron mayores que los valores de CMI registrados para especies clínicamente más importantes de *Candida*; excepto en el caso de *C. parapsilosis*, lo cual probablemente requiera una dosis mayor (>100 mg/día) de esta equinocandina. De hecho, como se señaló anteriormente en la introducción, *C. parapsilosis* es la especie del género *Candida* con mayor valor de CMI de todas las equinocandinas, pero ciertamente su presencia y aislamiento en las quemaduras no suele ser muy frecuente.

Cuando se alcanzó el teórico período estable o de equilibrio (días 4 y 5), los niveles de micafungina en plasma fueron más bajos que los registrados en voluntarios sanos o en otros pacientes con infecciones fúngicas invasivas, lo que probablemente sea debido a todos los cambios fisiopatológicos (cambios en la unión de proteínas plasmáticas, incremento del volumen de distribución, aumento del aclaramiento renal, entre otros) que experimentan los pacientes quemados críticos y que favorecen la rápida eliminación de ciertos fármacos.

Pero, teniendo en cuenta las propiedades farmacocinéticas de micafungina, las extracciones que se realizaron en los primeros 10 pacientes fueron en un solo punto/día, lo cual no nos permitió modelizar las concentraciones ni calcular otros parámetros cinéticos como el AUC que son los más adecuados y exactos para medir el

período estable de un fármaco y en nuestro caso, la penetración de micafungina en la escara.

Por todo ello y en función de los resultados preliminares de los 10 primeros pacientes a una dosis de 100 mg/día, nos planteamos analizar los últimos 5 pacientes del estudio a una dosis de 150 mg/día de micafungina y realizar el mismo número de extracciones (7 en total) en los días 1 y 4 de administración, de manera que se puedan realizar curvas completas y una modelización farmacocinética que permitiera extrapolar los datos más allá de los pacientes del estudio.

2. Pacientes que recibieron 150 mg/día de micafungina.

El análisis farmacocinético de estos 5 restantes pacientes se diferenció de el de los anteriores en que se desarrolló un modelo de 2 compartimientos. La eliminación desde el compartimiento central (sangre) hasta el intersticio y los tejidos, en nuestro caso, la escara de la quemadura, se presentó como un proceso farmacocinético de primer orden utilizando ecuaciones diferenciales. Se incluyeron tanto estimaciones de ensayos de error (errores gamma y lambda) como un área bajo la curva de la concentración-tiempo de las 0 a las 24h (AUC_{0-24}).

Se emplearon diversas simulaciones de Monte Carlo de las concentraciones plasmáticas de micafungina para una cohorte hipotética de pacientes (n=1000) utilizando el paquete Pmetrics para calcular el AUC_{0-24}/CMI para diversos valores de CMI (0.002-4 mg/l). Entre las simulaciones, se emplearon dosis intravenosas de micafungina de 100, 150 y 200 mg/día.

La mediana de la concentración de micafungina en el tejido de la quemadura fue de 0.7 µg/g de tejido (IQR: 0.3-1.2 µg/g de tejido). Recordemos que, en 2 de los 10 primeros pacientes, la concentración de micafungina en la escara se encontró por debajo de los límites de cuantificación.

No hubo correlación lineal entre las concentraciones en escara con la extensión (SCTQ) de la quemadura. Sin embargo, y existiendo una importante variabilidad interindividual entre los pacientes en relación a las concentraciones de micafungina en escara, la equinocandina alcanzó un bajo nivel de penetración con un ratio de relación AUC_{0-24} tejido/ AUC_{0-24} plasma de 0.15 (IQR, 0.06 a 0.38).

Se observó que la dosis estándar de 100 mg/día alcanza una óptima PK/PD en plasma para valores de CMI ≤ 0.008 mg/l y ≤ 0.064 mg/ para *Candida* spp. no-parapsilosis y *C. parapsilosis*, respectivamente. Con un incremento de dosis de 200 mg, los objetivos PK/PD plasmáticos se conseguirían con valores de corte de CMI más altos (0.016 mg/l y 0.125 mg/l, respectivamente).

Además, en las simulaciones, los objetivos plasmáticos PK/PD se alcanzaron con un 90% de probabilidad para *Candida* spp. y *C. parapsilosis* con CMI de 0.008 mg/l y 0.064 mg/l, respectivamente, para las dosis diarias de 100 mg y 150 mg. La dosis diaria simulada de 200 mg consiguió estos objetivos PK/PD alcanzándose una CMI de 0.016 mg/l y 0.125 mg/l para *Candida* spp. y *C. parapsilosis*, respectivamente.

Micafungina a una dosis de 100 a 150 mg lograría por tanto un objetivo PK/PD en plasma para la *Candida* spp no-parapsilosis y para *Candida parapsilosis* con valores CMI de 0.008 mg/l y 0.064 mg/l, respectivamente.

3. Perfil de seguridad y eficacia microbiológica.

La mortalidad global detectada en los 15 pacientes incluidos durante el período de estudio fue de 47% (n=7) y se ajusta a la mortalidad predicha por el score ABSI que presentaron los pacientes al ingreso (Mediana de ABSI: 9 puntos, mortalidad predicha 40-50%).

No hallamos en la población de pacientes estudiados colonización multifocal por *Candida* spp., determinante importante para el inicio de IFI en los pacientes quemados; sin embargo, todos nuestros pacientes sí presentaron en el momento de inclusión en el estudio otros factores de riesgo importantes para el desarrollo de candidiasis invasiva como lo son: presencia de catéteres venosos centrales, sondaje vesical, nutrición parenteral complementaria binaria, ventilación mecánica y antibioticoterapia de amplio espectro asociada al tratamiento.

De los pacientes que desarrollaron candidemias, falleció el paciente con asilamiento por *C. albicans*, sin embargo y como se comentó al inicio del estudio, en una población de pacientes quemados críticos resulta difícil atribuir la mortalidad únicamente al aislamiento del hongo, teniendo en cuenta que son pacientes que presentan además colonizaciones multifocales de bacterias que por ende también contribuyen a la situación de shock séptico y fracaso multiorgánico, principal causa de morbilidad y mortalidad en esta clase de pacientes críticos.

Ninguno de los 15 pacientes incluidos presentó durante el tratamiento y el período de seguimiento algún efecto/evento adverso relacionado con la medicación lo que traduce en el buen perfil de seguridad de micafungina.

Desde el punto de vista de eficacia microbiológica, en los 2 pacientes que presentaron candidemias (*C. albicans* y *C. parapsilosis*) se consiguió a los 5 días de tratamiento con micafungina negativización de los hemocultivos.

4. Comparación con los trabajos precedentes.

Las publicaciones sobre la farmacocinética de los diferentes antifúngicos en los pacientes quemados son escasas; y en el caso de micafungina, hasta la fecha, sólo 2 publicaciones relevantes habían estudiado la farmacocinética de esta equinocandina en la población de pacientes quemados críticos (Sasaki et al.^{111,115}).

Sasaki et al.¹¹¹ publicaron un primer estudio farmacocinético con 6 pacientes quemados y que fueron tratados con micafungina. Su perfil de paciente se caracterizó por presentar una edad de 46.7 años, con un peso corporal de 74.0 Kg, una SCTQ de 66.7%, afectando a planos profundos en un 49.5%. La mediana de días desde el ingreso hasta el inicio del tratamiento con micafungina y la determinación de sus niveles plasmáticos fue de 7 días.

Cuando lo comparamos con nuestro perfil de paciente (de los 10 primeros pacientes estudiados) sólo disponemos de variables demográficas y características de la quemadura como puntos de comparación, ya que en esta publicación de Sasaki et al. no se hizo mención a scores de isogravedad (ABSI, SOFA) que nos facilitasen la comparación de poblaciones ni tampoco se mencionan datos microbiológicos.

El perfil de paciente de nuestro estudio es un hombre de 40.5 años, con un peso corporal de 80.0 Kg (IMC 27.0 Kg/m²), con un ABSI al ingreso de 9 puntos, un 42% de SCTQ (principalmente por llama) con una profundidad de 34.5%. La mediana de días desde el ingreso hasta el inicio de tratamiento con micafungina fue de 12 días y el SOFA de 5 puntos.

En el estudio de Sasaki et al. se alcanzaron concentraciones plasmáticas mucho mayores que las observadas en nuestro estudio. Sin embargo, es preciso considerar que la dosis administrada fue 2 a 3 veces más alta (200 a 300 mg/día) que la recibida por nuestros 10 primeros pacientes (100 mg/día).

En este estudio, los autores también analizaron la concentración en escara del fármaco: 14.8 µg/ml después de repetidas administraciones, valor 10 veces por encima de la media de nuestro estudio (0.8 µg/g de tejido). Pero, recordemos que, en este primer estudio, la experiencia japonesa sobre la penetración de micafungina en los tejidos quemados fue analizada en un único paciente y que además la concentración de la misma fue expresada en unidades diferentes (µg/ml) a las nuestras (µg/g de tejido) lo que resulta difícil hacer comparaciones.

En su segunda publicación, (Tres pacientes adultos con quemaduras graves >30% de SCTQ), Sasaki et al.¹¹⁵ administraron una dosis de 200 mg de micafungina en perfusión durante una hora, una vez al día. A nivel plasmático, y al igual que en el estudio anterior, ambos niveles (pico y valle) fueron similares o ligeramente inferior que los registrados en voluntarios sanos. La media de las concentraciones valle de micafungina en la escara después de la administración inicial y las siguientes dosis fue de 1.41 (<0.1–3.98) y 6.65 (1.10–14.81)

μg/ml, respectivamente. Estos valores fueron 0.03–6.33 veces más altos que los plasmáticos.

Al igual que en nuestro estudio, ambas concentraciones se encontraron por encima de las CMI de micafungina frente a las especies más importante de *Candida* incluida *C. albicans*, *C. glabrata*, y *C. tropicalis*.

Comparando de nuevo nuestros resultados con los estudios de Sasaki et al., las diferencias en cuanto a las concentraciones de micafungina en el tejido de la quemadura pueden ser explicadas en parte por la más baja dosis del fármaco administrada a nuestros pacientes. Otra posible explicación podría estar relacionada por el mayor tiempo transcurrido desde la quemadura hasta el inicio del tratamiento (Sasaki: media de 7.7 días vs una media de 16.2 días en nuestros pacientes).

Está descrito que durante la fase hipermetabólica del quemado crítico (aproximadamente 48 h después de la lesión térmica), todos los cambios fisiopatológicos que se suceden en cuanto a la farmacocinética de las drogas se refiere, pueden variar considerablemente en cuestión de días produciendo una importante variabilidad en sus concentraciones¹¹⁹.

Con respecto a otros antifúngicos, existe poca información en la literatura en relación a su farmacocinética en pacientes quemados y esa pequeña menor concentración alcanzada en plasma cuando se compara con voluntarios sanos.

Por ejemplo, la farmacocinética de caspofungina se estudió en dos pacientes quemados por Jullien et al.¹²⁸ y las concentraciones

plasmáticas fueron similares a las de voluntarios sanos en un sólo paciente y en el otro hubo una disminución en un 50%. En este estudio, desafortunadamente, no se midieron los niveles de dicha equinocandina en escara.

Otra experiencia fue publicada por Boucher et al.¹¹⁰ en la que se investigó la farmacocinética de fluconazol en nueve pacientes quemados críticos observándose un elevado aclaramiento del fármaco con un elevado volumen distribución, al compararlo con pacientes sanos.

Rayatt et al.¹²⁹ publicó un caso de un paciente quemado con niveles plasmáticos de fluconazol hasta 2 veces por debajo del de registrados en voluntarios sanos.

Otro importante hallazgo de nuestro estudio es la inversa correlación lineal entre el porcentaje de SCTQ de cuatro pacientes y las concentraciones plasmáticas de micafungina, lo que sugiere que cuanto mayor sea la extensión corporal comprometida por la quemadura menor será concentración plasmática esperada de la equinocandina. Por el contrario, en nuestro estudio, los niveles de micafungina no tuvieron relación con la profundidad de la quemadura, por lo que los niveles plasmáticos no serían un buen marcador de penetración de la equinocandina en las escaras.

En todos los pacientes estudiados, las concentraciones en plasma y en escara de micafungina fueron mayores que las CMI de las principales especies de *Candida*, excepto en el caso de *C. parapsilosis*, lo cual probablemente requiera una dosificación mayor (>100 mg/día) de esta equinocandina.

Debido a la variabilidad observada entre los pacientes y sumado a la importancia clínica de un tratamiento eficaz para las infecciones fúngicas invasivas, sería recomendable determinar niveles de micafungina en los pacientes quemados críticos.

5. Limitaciones del estudio.

Entre las principales limitaciones del presente estudio destacan que se trató de un estudio observacional, unicéntrico y con un tamaño muestral limitado a pesar de ser la serie más grande de pacientes publicada hasta la fecha; lo que dificulta la extrapolación de los datos.

CONCLUSIONES

Este es el primer y más extenso estudio donde se analiza la farmacocinética de micafungina a una dosis de 100-150 mg/día tanto en el plasma como en la escara en una población de pacientes quemados críticos.

Cuando se alcanzó el teórico período estacionario (estado de equilibrio) las concentraciones plasmáticas alcanzadas fueron ligeramente más bajas a la registrada en voluntarios sanos y en otros pacientes con infecciones fúngicas invasivas, lo que probablemente sea debido a todos los cambios fisiopatológicos que ocurren durante las fases de evolución de los pacientes quemados críticos y que por tanto alteran la cinética de los fármacos.

En todos los pacientes estudiados, las concentraciones en plasma y en escara de micafungina fueron mayores que las CMI de las principales especies de *Candida*, excepto en el caso de *Candida parapsilosis*, la cual probablemente requiera una dosificación mayor (>100 mg/día) de esta equinocandina.

Micafungina a una dosis de 100 a 150 mg lograría por tanto un objetivo PK/PD en plasma para la *Candida* spp no-parapsilosis y para *Candida parapsilosis* con valores CMI de 0.008 mg/l y 0.064 mg/l, respectivamente.


Al finalizar los cinco días de tratamiento, las concentraciones plasmáticas de micafungina no tuvieron correlación farmacocinética con las concentraciones alcanzadas en los tejidos de la quemadura. Existe una correlación lineal negativa entre las concentraciones plasmáticas de micafungina y el porcentaje de superficie corporal total

quemada. Por el contrario, no hallamos correlación entre las concentraciones de micafungina en escara y el porcentaje de superficie afectada por la quemadura. Los niveles de micafungina tampoco tuvieron relación con la profundidad de la quemadura, por lo que los niveles plasmáticos no serían un buen marcador de penetración de la equinocandina en las escaras.

Micafungina posee una eficacia clínica y microbiológica y un óptimo perfil de seguridad para el tratamiento de la candidiasis invasiva.

ANEXOS

ANEXO 1. APROBACIÓN DEL ESTUDIO MIQUEM POR PARTE DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA (CEIC) DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ (3747).



C. E. I. C.
Hospital
Universitario
La Paz

HOJA DE EVALUACION

Aclaraciones

FARMACOCINÉTICA DE MICA FUNGINA EN EL PACIENTE QUEMADO CRÍTICO.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: el Dr. Abelardo García De Lorenzo del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital General del Hospital Universitario "La Paz"

CEIC DE REFERENCIA: HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ

Nº EUDRACT: TIPO DE ESTUDIO: EPA-SP

CÓDIGO HULP: 3747 ACTA: 19/2012

CÓDIGO PROMOTOR: GDL-MIC-2012-01 PROMOTOR: Dr. A García de Lorenzo y Mateos

			Asistencia
Presidente	ANTONIO GIL AGUADO	Jefe de Sección. Medicina Interna	<input checked="" type="checkbox"/>
Vicepresidente	JESÚS FRIAS INIESTA	Jefe de Sección. Farmacología Clínica	<input checked="" type="checkbox"/>
Secretaria	ROSARIO MADERO JARABO	Adjunto Bioestadística. Dpto. de Investigación	<input checked="" type="checkbox"/>
Vocal	MARIO ARANCÓN MONGE	Médico Adjunto. Atención Primaria. Área 5	<input type="checkbox"/>
Vocal	ELENA VILLAMAÑÁN BUENO	Farmacéutica Adjunta. Servicio de Farmacia	<input type="checkbox"/>
Vocal	FILIBERTO CHULIÁ FERNÁNDEZ	Abogado. Jefe de Servicio. Asesoría Jurídica.	<input checked="" type="checkbox"/>
Vocal	ALEJANDRO BALSÁ CRIADO	Médico Adjunto. Servicio de Reumatología. H. R. T.	<input type="checkbox"/>
Vocal	JAVIER ARPA GUTIERREZ	Jefe de Sección. Servicio de Neurología. H. G.	<input checked="" type="checkbox"/>
Vocal	MANUEL JIMÉNEZ LENDINEZ	Jefe de Servicio. Medicina Intensiva. H. G.	<input checked="" type="checkbox"/>
Vocal	CARLOS A. HERNÁNDEZ GIL	Médico Adjunto. Servicio de Traumatología. H. R. T.	<input type="checkbox"/>
Vocal	JAIME FERNÁNDEZ-BUJARRABAL	Médico Adjunto. Servicio de Neumología	<input checked="" type="checkbox"/>
Vocal	RAFAEL DEL RÍO VILLEGAS	Médico Adjunto. Servicio de Neurofisiología	<input checked="" type="checkbox"/>
Vocal	ELENA GARCÍA HIGUERA	Médico Adjunto. Servicio de Anestesia y Reanimación	<input checked="" type="checkbox"/>
Vocal	ANTONIO BUÑO SOTO	Médico Adjunto. Servicio de Análisis Clínicos	<input checked="" type="checkbox"/>
Vocal	JAIME FELIU BATLLE	Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica	<input checked="" type="checkbox"/>
Vocal	FERNANDO CABAÑAS GONZÁLEZ	Médico Adjunto. Servicio de Neonatología	<input checked="" type="checkbox"/>
Vocal	FILOMENA TROCOLI GONZÁLEZ	Enfermera. Servicio de Nefrología	<input checked="" type="checkbox"/>
Vocal	ÁNGEL ROBLES MARHUENDA	Médico Adjunto. Servicio de Medicina Interna	<input checked="" type="checkbox"/>
Vocal	LUIS ASENSIO PRIANES	Médico Adjunto. Servicio de Cirugía General	<input checked="" type="checkbox"/>
Vocal	ALMUDENA CASTRO CONDE	Médico Adjunto. Servicio de Cardiología	<input checked="" type="checkbox"/>
Vocal	JOSÉ RAMÓN PAÑO PARDO	Médico Adjunto. Servicio de Medicina Interna	<input checked="" type="checkbox"/>
Vocal	R. USANDIZAGA ELÍO	Jefe de Sección. Servicio de Ginecología	<input checked="" type="checkbox"/>
Vocal	J. A. SÁNCHEZ -MORENO MINGUEZ	Abogado. Miembro no sanitario, ajeno a la Institución	<input checked="" type="checkbox"/>

RESOLUCIÓN:

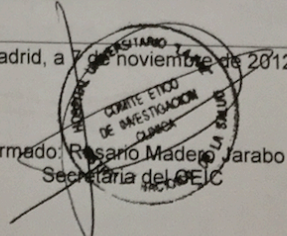
☐ Se delega
☐ Condicionada
☐ No afecta a nuestro centro

☒ Aprobación
☐ Denegación
☐ Se ratifica la aprobación

ACLARACIONES Y MODIFICACIONES SOLICITADAS

Madrid, a 7 de noviembre de 2012

Firmado: Rosario Madero Jarabo
Secretaria del CEIC



ANEXO 2. APROBACIÓN POR EL SERVICIO DE CONTROL FARMACÉUTICO Y PRODUCTOS SANITARIOS DE LA DIRECCIÓN GENERAL DE ORDENACIÓN E INSPECCIÓN DE LA CONSEJERÍA DE SANIDAD DE LA COMUNIDAD DE MADRID.



Dirección General de Ordenación e Inspección de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid.
Area de Investigación Clínica y EPAS
Att. Marta Gallego
Calle Espronceda 24 4ª Planta
28003 Madrid

Madrid, 25 de junio de 2014

ASUNTO: Solicitud **EVALUACIÓN** estudio EPA-SP: Estudio **GDL-MIC-2012-01**

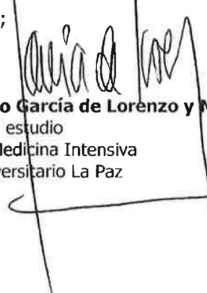
Estimados Sres.:

De acuerdo con lo establecido en la *Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre y en relación al estudio titulado: "Farmacocinética de micafungina en el paciente quemado crítico"*, con código de protocolo **GDL-MIC-2012-01**, y cuyo promotor es el **Dr. Abelardo García de Lorenzo y Mateos** del Servicio de Medicina Intensiva Hospital Universitario La Paz, les solicitamos la **EVALUACIÓN** de dicho estudio. A tal fin, les remitimos la siguiente documentación adicional en papel y en CD:

1. **Solicitud de Evaluación para la realización de estudios postautorización con medicamentos de uso humanos** cumplimentada y firmada.
2. **Protocolo de estudio en castellano, firmado por el promotor y por el investigador-coordinador** Versión final 1.0, de fecha 16 de julio de 2012. Incorporadas modificaciones CEIC HULP, 30 de octubre 2012.
3. **Hoja de información al paciente y consentimiento informado.** Versión final 1.0, de fecha 16 de julio de 2012. Incorporadas modificaciones CEIC HULP, 30 de octubre 2012.
4. **Aprobación de un CEIC acreditado en España** (Hospital Universitario La Paz)
5. **Clasificación del estudio** emitido por el AEMPS
6. **Memoria Económica** firmada por el promotor (1 copia)
7. **Listado de investigadores** participantes y centros en la Comunidad de Madrid.
8. **Compromiso del Investigador Principal** con su correspondiente CV abreviado.
9. **Cuaderno de Recogida de Datos.**
10. **Justificante de pago de tasas modelo 030.**

Para cualquier aclaración y/o información adicional referida a tal estudio, quedamos a su completa disposición

Atentamente;


Dr. Abelardo García de Lorenzo y Mateos
Promotor del estudio
Servicio de Medicina Intensiva
Hospital Universitario La Paz

ANEXO 3. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO.

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Título del estudio: Farmacocinética de micafungina en el paciente crítico quemado. Estudio MIQUEM.

Código protocolo: GDL-MIC-2012-01

Coordinador: Dr. Abelardo García de Lorenzo y Mateos.

Centro: Unidad de Quemados Críticos. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario La Paz (Madrid)

El estudio en el que se le invita a participar se va a realizar con el fin de conocer más información sobre el comportamiento de micafungina, en los pacientes Quemados Críticos ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs), que están siendo tratados con este medicamento. La información siguiente describe el estudio y su papel como participante. El equipo investigador responderá a cualquier pregunta que pueda tener sobre este documento y sobre el estudio.

Por favor, lea atentamente y no dude en hacer cualquier pregunta sobre la información proporcionada a continuación.

En caso que decida aceptar participar en el estudio será necesario que otorgue su consentimiento expresamente, firmando el documento adjunto, del cual le será entregada una copia y sobre el que podrá realizar en cualquier momento todas las preguntas que requiera o estime convenientes al médico del estudio.

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO:

Uno de los problemas más frecuentes en las UCIs son las infecciones por hongos, que por su gravedad deben ser tratadas con las dosis adecuadas de medicamentos, y deben adaptarse a las características del paciente. La micafungina es uno de los fármacos que se utiliza en la prevención y el tratamiento de las infecciones por hongos.

El conocimiento sobre la absorción, distribución, transformación y eliminación de un medicamento en el organismo puede ser esencial en la selección del fármaco que puede ser eficaz en el tratamiento de una infección, dependiendo de donde se desarrolla y si la situación clínica del paciente permite la prescripción de dosis determinadas, para alcanzar este objetivo sin aumentar el riesgo de toxicidad.

La información actualmente disponible sobre el comportamiento de micafungina es bastante extensa. Sin embargo, como ocurre habitualmente la mayoría de los estudios sobre el tema realizados hasta la fecha, no se incluyen a pacientes de poblaciones especiales como es el caso de los pacientes quemados.

El objetivo de este estudio es evaluar el comportamiento de micafungina en pacientes críticos

quemados con sospecha o infección por hongos confirmada. En ningún caso se plantea con fines de promoción de fármaco alguno ni pretende influir en los hábitos de prescripción de los médicos que participen en el estudio.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO:

Para conseguir los objetivos se ha diseñado un estudio en el que participara un hospital público español acreditado como Unidad de Quemados Críticos (Hospital La Paz), el cual incluirá 15 pacientes críticos quemados con sospecha ó infección por hongos confirmada ingresados en la UCI y que reciban tratamiento con micafungina. El coordinador de este estudio es el Dr. Abelardo García de Lorenzo y Mateos.

Usted puede participar en este estudio si está ingresado en la Unidad de Quemados Críticos del Servicio de Medicina Intensiva de su hospital y le tratan con micafungina por sospecha o infección por hongos confirmada. Para formar parte en el estudio deberá dar su consentimiento por escrito mediante firma del documento adjunto.

Su participación en el estudio no exige la realización de pruebas clínicas adicionales de tipo diagnóstico o funcional (analíticas, radiografías) que no sean las necesarias para el control y seguimiento de su enfermedad.

Únicamente se le extraerán 5ml de sangre más de lo habitual en las analíticas sanguíneas, coincidiendo con 7 periodos programados durante los días 1o y 4o de su tratamiento con micafungina. En ningún momento van a extraerle sangre mediante la punción directa de su vena, por lo que no le causará a usted ninguna molestia ni problema de salud añadido.

Asimismo, si es posible se le recogerá una muestra del propio tejido quemado durante un acto quirúrgico que forme parte de los cuidados habituales del paciente.

Toda la información recogida durante el estudio, sobre su enfermedad y los tratamientos que recibe, será recogida por el médico del estudio.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA:

Su participación es voluntaria. No tiene ninguna obligación de participar si no quiere.

Usted puede negarse a participar en el estudio o puede abandonar el estudio cuando quiera, sin perjuicio ni pérdida de los derechos que le correspondan. En caso que quiera retirarse del estudio sólo tiene que decírselo a su médico, sin tener que dar ninguna razón concreta para ello. Si decide no participar o abandonar el estudio, ello no afectará negativamente a sus cuidados médicos ni a su participación en futuros estudios de investigación. Su médico también podrá retirarle del estudio si así lo creyera conveniente.

En el caso de que abandone el estudio o sea retirado del mismo no se añadirá ningún dato nuevo a la base de datos del mismo, aunque podrán utilizarse los datos que ya se hubieran recogido.

RIESGOS DEL ESTUDIO:

Dado que el estudio que se propone corresponde simplemente a un registro de datos, sin intervención alguna, no se prevé que su participación pueda implicar más riesgos que los propios de la enfermedad que padece.

BENEFICIOS DEL ESTUDIO:

Debido a que el estudio se basa en la práctica clínica habitual, su participación no le va a aportar beneficios adicionales a los que tendría si no participara en el mismo. Sin embargo, los resultados que se obtengan en este estudio, permitirán disponer de una información útil para los profesionales sanitarios sobre el tratamiento de los pacientes críticos quemados con sospecha o infección por hongos confirmada tratados con micafungina. Esta información podrá ser de utilidad para beneficiar a futuros enfermos.

AVANCES EN EL CONOCIMIENTO:

Los datos obtenidos a partir de este estudio serán convenientemente difundidos en comunicaciones y publicaciones de ámbito científico, por lo que cualquier avance o nuevo descubrimiento que se realice durante el curso del estudio será facilitado. Su identidad no será desvelada en ningún momento.

DISPOSICIONES LEGALES VIGENTES:

Todo el desarrollo del estudio se llevará a cabo de acuerdo con los requerimientos éticos de las declaraciones de Helsinki, revisión de Seúl, Corea (octubre 2008) para la investigación con seres humanos, así como de acuerdo a las normas de buena práctica clínica. De acuerdo a las disposiciones legales vigentes, el estudio ha sido clasificado por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) y ha sido aprobado por un Comité Ético de Investigación Clínica acreditado en el territorio nacional.

CONFIDENCIALIDAD:

De acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD), los datos personales y de salud (ya consten en su historia clínica, ya los haya proporcionado durante la entrevista) que se recojan con motivo de este estudio son los necesarios para cubrir los objetivos del mismo. Estos datos serán identificados por medio de un código para garantizar la confidencialidad de su identidad y únicamente el médico y el monitor del estudio tendrá acceso a esta información. No obstante, los representantes autorizados por el promotor pueden necesitar acceder a su historia clínica que contiene datos personales (no codificados) con el fin de garantizar que el estudio se esté llevando a cabo de forma adecuada y que los datos documentados son correctos. También podrán acceder a estos datos las Autoridades Sanitarias y el Comité Ético de Investigación Clínica. Todos ellos mantendrán en todo momento la confidencialidad de esta información.

Los datos que se recojan con motivo de este estudio serán procesados y analizados por el promotor o entidad que él designe, con la finalidad de evaluarlos científicamente. Si usted decide participar en este estudio estará consintiendo expresamente en el tratamiento de sus datos personales y de salud por el promotor con la finalidad de que los evalúe científicamente. Todo ello de conformidad con la LOPD y con la normativa que la desarrolla. Debe saber que usted podrá ejercitar en cualquier momento sus derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición dirigiéndose al médico que le atiende en este estudio, quién deberá ponerlo en conocimiento del promotor.

PERSONAS DE CONTACTO

El médico del estudio deberá contestar a todas sus preguntas. Si tiene más preguntas durante el transcurso de este estudio sobre esta investigación o sobre sus derechos como participante en el estudio, puede dirigirse cuando sea necesario al médico del estudio.

Si usted tiene alguna duda ahora o en algún momento del estudio, por favor contacte con:

Dr......

Dirección:.....

Teléfono:.....

En caso que de que usted, su representante legal o un familiar suyo, esté de acuerdo en participar o que usted participe en el presente estudio, por favor, rellene y firme el consentimiento adjunto, del que le darán una copia.

CONSENTIMIENTO INFORMADO ESCRITO DEL PACIENTE

Título del estudio: Farmacocinética de micafungina en el paciente crítico quemado. Estudio MIQUEM.

Yo (nombre y apellidos)

☐ He leído la hoja de información que se me ha entregado;

☐ He podido hacer preguntas sobre el estudio;

☐ He recibido suficiente información sobre el estudio;

☐ He hablado con el Investigador Dr. _____

- Comprendo que mi participación es voluntaria y que los datos recogidos se incorporarán a una base de datos informatizada sin mi nombre para evaluar la investigación y que estos pueden ser utilizados en el futuro en otros estudios relacionados con la investigación, si bien mis datos personales estarán debidamente protegidos.
- Comprendo que según la Ley 1511999 y el RD 172012007, el consentimiento para el tratamiento de mis datos personales y para su cesión es revocable y que puedo ejercer el derecho de acceso, rectificación y cancelación dirigiéndome al investigador del estudio.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio:
 1. Cuando así lo desee;
 2. Sin tener que dar explicaciones;
 3. Y sin que ello repercuta en mis cuidados médicos.

Acepto voluntariamente participar en el estudio observacional y autorizo el uso de la información relacionada con el estudio y para los fines especificados en la investigación. Entiendo que recibiré una copia firmada de este consentimiento informado.

He recibido suficiente información sobre el estudio y la he comprendido, por lo que presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Ena _____ de _____ de _____

Fdo.: _____ Fdo.: _____

El paciente

Investigador

Si el participante no pudiera tomar decisiones como consecuencia de su estado físico o psicológico y careciera de representante legal, el consentimiento podrá ser otorgado por un miembro de su familia. Se informará al familiar o a su representante legal lo antes posible y deberá obtenerse su consentimiento para continuar en el estudio, si procede.

Firma del representante legal aceptado/miembro de la familia Fecha de la firma

Nombre impreso del representante legal aceptado/miembro de la familia (en mayúsculas)

Relación del representante legal aceptado/miembro de la familia con el paciente (en mayúsculas)
SI PROCEDE:

Firma del testigo imparcial
(si el paciente no puede leer o escribir)

Fecha de la firma

REVOCACIÓN DE CONSENTIMIENTO

En este momento **revoco mi consentimiento** al procedimiento previamente autorizado

Ena de de

Fdo.: Fdo.:
El paciente El investigador

Gracias por dedicar su tiempo a leer esta hoja de información. Si acepta participar en el estudio se le entregará una copia de esta hoja de información y del formulario de consentimiento firmado que deberá guardar.

Confirmación del Consentimiento informado por el paciente

En el momento en que el paciente recupere la capacidad para comprender que ha participado en un estudio cuando no podía consentir por él mismo, deberá ratificar su participación, o si por el contrario, no quiere participar, los datos recogidos no serán usados en el estudio.

Todos los datos clínicos que puedan revelar su identidad se procesarán en la más estricta confidencialidad. Toda la información será recogida y tratada de forma confidencial por el personal participante en el estudio. Únicamente el número de identificación permitirá a los investigadores responsables hacer corresponder las muestras biológicas y los datos con las personas particulares

Tal y como exige la ley, para participar deberá firmar y fechar el documento de consentimiento informado.

Fdo. Fecha

Una copia para el estudio y otra para el paciente

ANEXO 4. FICHA TÉCNICA DE MICA FUNGINA.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Mycamine 50 mg polvo para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 50 mg de micafungina (como sal sódica). Tras su reconstitución, cada ml contiene 10 mg de micafungina (como sal sódica). Excipientes: El vial de 50 mg contiene 200 mg de lactosa. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para perfusión. Polvo blanco compacto.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Mycamine está indicado para:

Adultos, adolescentes ≥ 16 años y pacientes de edad avanzada:

- Tratamiento de la candidiasis invasiva.
- Tratamiento de la candidiasis esofágica en los pacientes en los que la terapia intravenosa es adecuada.
- Profilaxis de la infección por *Candida* en pacientes sometidos a trasplante alogénico de células precursoras hematopoyéticas o en pacientes que se espera que puedan presentar neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos < 500 células/microlitro (μl)) durante 10 o más días.

Niños (neonatos incluidos) y adolescentes < 16 años:

- Tratamiento de la candidiasis invasiva.
- Profilaxis de la infección por *Candida* en pacientes sometidos a trasplante alogénico de células precursoras hematopoyéticas o en pacientes que se espera que puedan presentar neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos < 500 células/ μl) durante 10 o más días.

La decisión sobre el uso de Mycamine debe tomarse teniendo en cuenta el riesgo potencial de desarrollo de tumores hepáticos (ver sección 4.4). Por lo tanto, Mycamine debe usarse solo cuando no resulte adecuado el uso de otros antifúngicos.

4.2 Posología y forma de administración

Hay que prestar atención a las directrices nacionales/oficiales sobre el uso adecuado de antifúngicos.

El tratamiento con Mycamine debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de infecciones fúngicas.

Las muestras para cultivos fúngicos y otros estudios de laboratorio relevantes (incluida la anatomía patológica) deben obtenerse antes de iniciar la terapia, a fin de aislar e identificar el/los organismo/s causantes. La terapia podrá establecerse antes de conocerse los resultados de los cultivos y de los otros estudios de laboratorio. Sin embargo, una vez disponibles estos resultados, debe ajustarse la terapia antifúngica según corresponda.

La pauta posológica de Mycamine depende del peso del paciente de acuerdo con las siguientes tablas:

Uso en pacientes adultos, adolescentes ≥ 16 años y pacientes de edad avanzada

Indicación		
	Peso > 40 kg	Peso \leq 40 kg
Tratamiento de la candidiasis invasiva	100 mg/día*	2 mg/kg/día*
Tratamiento de la candidiasis esofágica	150 mg/día	3 mg/kg/día
Profilaxis de la infección por <i>Candida</i>	50 mg/día	1 mg/kg/día

*Si la respuesta del paciente no es la adecuada (por ejemplo, si los cultivos siguen siendo positivos o si su cuadro clínico no mejora), la dosis puede incrementarse a 200 mg/día en los pacientes que pesen > 40 kg o 4 mg/kg/día en los pacientes que pesen \leq 40 kg.

Duración del tratamiento

Candidiasis invasiva: La duración del tratamiento para la infección por *Candida* debe ser, como mínimo, de 14 días. El tratamiento antifúngico debe continuarse durante al menos una semana más tras la obtención de dos cultivos sanguíneos consecutivos negativos, y después de la resolución de los síntomas y signos clínicos de la infección.

Candidiasis esofágica: Para el tratamiento de la candidiasis esofágica, Mycamine debe administrarse durante al menos una semana tras la resolución de los síntomas y signos clínicos.

Profilaxis de las infecciones por Candida: Para la profilaxis de la infección por *Candida*, Mycamine debe administrarse durante al menos una semana tras la recuperación del recuento de neutrófilos.

Uso en niños (neonatos incluidos) y adolescentes < 16 años

Indicación		
	Peso > 40 kg	Peso \leq 40 kg
Tratamiento de la candidiasis invasiva	100 mg/día*	2 mg/kg/día*
Profilaxis de la infección por <i>Candida</i>	50 mg/día	1 mg/kg/día

*Si la respuesta del paciente no es la adecuada (por ejemplo, si los cultivos siguen siendo positivos o si su cuadro clínico no mejora) la dosis puede incrementarse a 200 mg/día en pacientes que pesen > 40 kg o a 4 mg/kg/día en pacientes que pesen \leq 40 kg.

Duración del tratamiento

Candidiasis invasiva: La duración del tratamiento para la infección por *Candida* debe ser, como mínimo, de 14 días. El tratamiento antifúngico debe continuarse durante al menos una semana tras la obtención de dos cultivos sanguíneos consecutivos negativos, y **después** de la resolución de los síntomas y signos clínicos de la infección.

Profilaxis de las infecciones por *Candida*: Para la profilaxis de la infección por *Candida*, Mycamine debe administrarse durante al menos una semana tras la recuperación del recuento de neutrófilos. La experiencia sobre el uso de Mycamine en pacientes menores de dos años es limitada.

Sexo/Raza

No se precisa ningún ajuste de la dosis en función del sexo o de la raza (ver sección 5.2).

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

No se precisa ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver sección 5.2). En la actualidad no se dispone de suficientes datos relativos al uso de Mycamine en pacientes con insuficiencia hepática grave y, por tanto, no se recomienda su uso en dichos pacientes (ver sección 4.4 y 5.2).

Uso en pacientes con insuficiencia renal

No se precisa ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2). Tras su reconstitución y dilución, la solución se administrará mediante perfusión intravenosa durante aproximadamente 1 hora. Las perfusiones realizadas con mayor rapidez suelen desencadenar con más frecuencia reacciones mediadas por histamina. Ver sección 6.6 para leer las instrucciones para la reconstitución.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Efectos hepáticos:

En ratas, tras un periodo de tratamiento de 3 meses o superior se observó el desarrollo de focos de alteración hepatocitaria (FAH) y de tumores hepatocelulares. El supuesto umbral para el desarrollo de tumores en ratas se encontraba aproximadamente en el rango de la exposición clínica. Se debe tener en cuenta la relevancia de este hallazgo para el uso terapéutico en humanos. Hay que monitorizar estrechamente la función hepática durante el tratamiento con micafungina. Para minimizar el riesgo de regeneración adaptativa y la potencial formación posterior de un tumor hepático, se recomienda interrumpir cuanto antes el tratamiento si los niveles de alanina aminotransferasa/aspartato aminotransferasa (ALAT/ASAT) se incrementan de forma significativa y persistente. El tratamiento con micafungina debe llevarse a cabo en base a una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo, particularmente en los pacientes que padecen una insuficiencia hepática grave o una insuficiencia hepática crónica con procesos preneoplásicos comprobados, como

fibrosis hepática avanzada, cirrosis, hepatitis vírica, trastorno hepático neonatal o defecto enzimático congénito, o que están recibiendo un tratamiento concomitante con propiedades hepatotóxicas o genotóxicas. El tratamiento con micafungina se asoció con un deterioro significativo de la función hepática (incremento de ALAT, ASAT o de la bilirrubina total > 3 veces el límite superior del rango normal (LSN)) tanto en voluntarios sanos como en pacientes. En algunos pacientes se han notificado alteraciones hepáticas más graves, hepatitis o fracaso hepático con casos mortales. Los pacientes pediátricos menores de un año, tienen más probabilidad de sufrir una lesión hepática (ver sección 4.8). Durante la administración de micafungina pueden producirse reacciones anafilácticas/anafilactoides, incluido el shock anafiláctico. Si se producen estas reacciones, debe suspenderse la perfusión de micafungina y administrarse el tratamiento adecuado.

Se han notificado casos raros de hemólisis, incluyendo hemólisis intravascular aguda o anemia hemolítica, en pacientes tratados con micafungina. Los pacientes con datos clínicos o de laboratorio de hemólisis durante el tratamiento con micafungina deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar cualquier empeoramiento de estas condiciones hemolíticas, y para evaluar la relación beneficio/riesgo de continuar con el tratamiento con micafungina.

Micafungina puede causar alteraciones renales, fracaso renal y resultados anómalos en las pruebas de función renal. Los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar cualquier empeoramiento de la función renal. La coadministración de micafungina y anfotericina B desoxicolato debe usarse solo cuando los beneficios superan claramente a los riesgos, con una estrecha monitorización de las toxicidades de anfotericina B desoxicolato (ver sección 4.5).

En los pacientes tratados con sirolimus, nifedipino o itraconazol en combinación con Mycamine debe monitorizarse la toxicidad de sirolimus, nifedipino o itraconazol, y, si es necesario, debe reducirse la dosis de estos medicamentos (ver sección 4.5). La incidencia de algunas reacciones adversas fue superior en los pacientes pediátricos que en los adultos (ver sección 4.8).

Este medicamento para uso intravenoso contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Micafungina tiene un escaso potencial de interacción con los medicamentos metabolizados a través de las vías mediadas por el citocromo CYP3A. Se llevaron a cabo estudios de interacciones farmacológicas en individuos sanos para evaluar el potencial de interacción entre micafungina y micofenolato mofetilo, ciclosporina, tacrolimus, prednisolona, sirolimus, nifedipino, fluconazol, ritonavir, rifampicina, itraconazol, voriconazol y anfotericina B. En estos estudios no se observaron alteraciones farmacocinéticas de micafungina. No se precisan ajustes de la dosis de micafungina cuando estos medicamentos se administran de forma concomitante. La exposición (AUC) de itraconazol, sirolimus y nifedipino se incrementó ligeramente en presencia de micafungina (22%, 21% y 18%, respectivamente).

La coadministración de micafungina y anfotericina B desoxicolato se asoció con un

incremento del 30% de la exposición a anfotericina B desoxicolato. Ya que esto puede tener importancia clínica, esta coadministración debe usarse solo cuando los beneficios superan claramente a los riesgos, con una estrecha monitorización de las toxicidades de anfotericina B desoxicolato (ver sección 4.4).

En los pacientes tratados con sirolimus, nifedipino o itraconazol en combinación con Mycamine debe monitorizarse la toxicidad de sirolimus, nifedipino o itraconazol, y, si es necesario, debe reducirse la dosis de estos medicamentos (ver sección 4.4).

4.6 Embarazo y lactancia

No existen datos suficientes sobre la utilización de micafungina en mujeres embarazadas. En estudios en animales, micafungina cruzó la barrera placentaria y se observó toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Mycamine no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

Se desconoce si micafungina se excreta en la leche humana materna. Los estudios realizados en animales han demostrado la excreción de micafungina en la leche materna. La decisión de continuar o interrumpir el periodo de lactancia o de continuar o interrumpir el tratamiento con Mycamine debe tomarse teniendo en cuenta el beneficio que supone la lactancia para el neonato y el beneficio que supone Mycamine para la madre.

En estudios en animales se ha observado toxicidad testicular (ver sección 5.3). Micafungina puede alterar potencialmente la fertilidad masculina en humanos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos del medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, pueden aparecer reacciones adversas que pueden influir sobre la capacidad de conducir y usar máquinas (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

El perfil de seguridad de micafungina se basa en los ensayos clínicos realizados con 3028 pacientes tratados con micafungina: 2002 pacientes con infecciones por *Candida* (incluyendo candidemia, candidiasis invasiva y candidiasis esofágica), 375 pacientes con aspergilosis invasiva (principalmente infecciones refractarias) y 651 pacientes en profilaxis de infecciones sistémicas fúngicas.

Los pacientes tratados con micafungina en los ensayos clínicos representan una población crítica de pacientes con enfermedades graves, que requieren múltiples fármacos, incluyendo quimioterapia antineoplásica, inmunosupresores sistémicos potentes y antibióticos de amplio espectro. Estos pacientes presentaban una amplia variedad de enfermedades subyacentes complejas, como neoplasias hematológicas e infección por VIH, o eran

receptores de trasplantes y/o estaban siendo tratados en unidades de cuidados intensivos. Los pacientes tratados de forma profiláctica con micafungina estuvieron sometidos a un trasplante de células precursoras hematopoyéticas (TCPH) y presentaban alto riesgo de contraer infecciones fúngicas.

En total, el 32,2% de los pacientes presentaron reacciones adversas. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron náuseas (2,8%), incremento de la fosfatasa alcalina en sangre (2,7%), flebitis (2,5%, principalmente en pacientes infectados por VIH con vías periféricas), vómitos (2,5%) e incremento de la aspartato aminotransferasa (2,3%). No se observaron diferencias clínicamente significativas cuando se analizaron los datos de seguridad en función del sexo o la raza.

En la siguiente tabla se enumeran las reacciones adversas en función de la clasificación por órganos y sistemas, y de acuerdo con el término preferido por MedDRA. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clasificación de Órganos y Sistemas	Frecuente ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuente ≥ 1/1000 a < 1/100	Rara ≥ 1/10.000 a < 1/1000	Desconocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
<u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u>	leucopenia, neutropenia, anemia	pancitopenia, trombocitopenia, eosinofilia, hipoalbuminemia	anemia hemolítica, hemólisis (ver sección 4.4)	
<u>Trastornos del sistema inmune</u>		reacción anafiláctica/ anafilactoide (ver sección 4.4), hipersensibilidad		
<u>Trastornos endocrinos</u>		hiperhidrosis		
<u>Trastornos del metabolismo y la nutrición</u>	hipopotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia	hiponatremia, hiperpotasemia, hipofosfatemia, anorexia		
<u>Trastornos psiquiátricos</u>		Insomnio, ansiedad, confusión		
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	cefalea	somnolencia, temblor, mareo, alteración del sentido del gusto		

Clasificación de Órganos y Sistemas	Frecuente ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuente ≥ 1/1000 a < 1/100	Rara ≥ 1/10.000 a < 1/1000	Desconocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
<u>Trastornos cardiacos</u>		taquicardia, palpitaciones, bradicardia		
<u>Trastornos vasculares</u>	flebitis	hipotensión, hipertensión, sofocos		shock
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>		disnea		
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal	dispepsia, estreñimiento		
<u>Trastornos hepatobiliares</u>	incremento de la fosfatasa alcalina en sangre, incremento de la aspartato aminotransferasa, incremento de la alanina aminotransferasa, incremento de la bilirrubina en sangre (incluyendo hiperbilirrubinemi a), pruebas hepáticas funcionales anómalas	fracaso hepático (ver sección 4.4), incremento de la gammaglutamiltransferasa, ictericia, colestasis, hepatomegalia, hepatitis		lesión hepatocelular con casos mortales (ver sección 4.4)
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>	exantema	urticaria, prurito, eritema		erupción cutánea tóxica
<u>Trastornos renales y urinarios</u>		incremento de la creatinina sérica, incremento de la urea sérica, empeoramiento de la insuficiencia renal		alteración renal (ver sección 4.4), fracaso renal agudo
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u>	pirexia, rigidez	trombosis en el lugar de inyección, inflamación en el lugar de perfusión, dolor en el lugar de inyección, edema periférico		

Clasificación de Órganos y Sistemas	Frecuente ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuente ≥ 1/1000 a < 1/100	Rara ≥ 1/10.000 a < 1/1000	Desconocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
<u>Exploraciones complementarias</u>		incremento de la lactato deshidrogenasa en sangre		

Posibles síntomas de tipo alérgico

En los ensayos clínicos se han notificado síntomas como exantema y rigidez. La mayoría fueron de intensidad leve a moderada, y no limitaron el tratamiento. Durante la terapia con micafungina y solo en pacientes con enfermedades subyacentes graves (como SIDA en fase avanzada, neoplasias), que requerían múltiples medicaciones concomitantes, se notificaron reacciones graves de forma poco frecuente (p. ej. reacción anafiláctica 0,2%, 6/3028).

Reacciones hepáticas adversas

La incidencia global de reacciones hepáticas adversas en los pacientes tratados con micafungina en ensayos clínicos fue de 8,6% (260/3028). La mayoría de las reacciones hepáticas adversas fueron leves y moderadas. Las reacciones más frecuentes fueron el incremento de fosfatasa alcalina (FA) (2,7%), ASAT (2,3%), ALAT (2,0%), bilirrubina en sangre (1,6%) y las alteraciones en las pruebas de función hepática (1,5%). Algunos pacientes (1,1%; 0,4% graves) interrumpieron el tratamiento debido a algún acontecimiento hepático. De forma poco frecuente, se observaron casos de insuficiencia hepática grave (ver sección 4.4).

Reacciones locales en el lugar de la inyección

Ninguna de las reacciones adversas en el lugar de la inyección limitó el tratamiento.

Pacientes pediátricos

La incidencia de algunas reacciones adversas (enumeradas en la siguiente tabla) fue superior en los pacientes pediátricos que en los adultos. Además, los pacientes pediátricos menores de 1 año de edad experimentaron con el doble de frecuencia un incremento en ALAT, ASAT y FA que los pacientes pediátricos de mayor edad (ver sección 4.4). La razón más probable para estas diferencias fueron las diferentes enfermedades que sufren estos pacientes en comparación con los adultos u otros pacientes pediátricos de mayor edad observadas en los ensayos clínicos. Al inicio del ensayo, la proporción de pacientes pediátricos con neutropenia era varias veces superior a la de los pacientes adultos (40,2% y 7,3% de niños y adultos, respectivamente), al igual que pacientes TCPH alogénicos (29,4% y 13,4% respectivamente) y tumores hematológicos (29,1% y 8,7%, respectivamente).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes trombocitopenia.

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes taquicardia.

Trastornos vasculares

Frecuentes hipertensión, hipotensión.

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes hiperbilirrubinemia, hepatomegalia.

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes fracaso renal agudo, incremento de la urea en sangre.

4.9 Sobredosis

En los ensayos clínicos, se han administrado dosis diarias repetidas de hasta 8 mg/kg (dosis total máxima de 896 mg) a pacientes adultos, sin describirse una toxicidad limitante de la dosis. Se describió un error en la administración de la dosis (7,8 mg/kg/día durante 7 días) en un paciente recién nacido. No se observaron reacciones adversas asociadas a esta dosis elevada.

No se dispone de experiencia relacionada con sobredosis de micafungina. En caso de sobredosis, se deberá administrar un tratamiento sintomático y medidas generales de apoyo. Micafungina se une fuertemente a las proteínas y no es dializable.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros antimicóticos para uso sistémico, código ATC: J02AX05

Mecanismo de acción

Micafungina inhibe de forma no competitiva la síntesis de 1,3-β-D-glucano, un componente esencial de la pared celular fúngica. 1,3-β-D-glucano no está presente en las células de los mamíferos. Micafungina presenta actividad fungicida frente a la mayoría de las especies de *Candida* e inhibe de forma importante el crecimiento activo de los filamentos (*hyphae*) de las especies de *Aspergillus*.

Relación FC-FD

Se observó una interacción farmacodinámica aditiva o sinérgica entre micafungina y anfotericina B en un modelo de aspergilosis pulmonar en ratón (inmunosupresión con hidroclorona, infección intranasal con *Aspergillus fumigatus*).

Mecanismos de resistencia

Al igual que ocurre con todos los agentes antimicrobianos, se han notificado casos de sensibilidad reducida y resistencia, no han de descartarse resistencias cruzadas con otras

equinocandinas. La sensibilidad reducida a las equinocandinas se ha asociado a mutaciones en el gen codificante de Fks1 para una subunidad principal de la glucano sintetasa.

Puntos de corte

Las pruebas de sensibilidad se desarrollaron de acuerdo a unas modificaciones de los métodos del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI): M27-A2 (para especies de *Candida*) y M38-A (para especies de *Aspergillus*), respectivamente. Hasta la fecha no se han establecido técnicas estandarizadas para las pruebas de sensibilidad de los inhibidores de la síntesis del 1,3-β-D-glucano, y los resultados de las pruebas de sensibilidad no se corresponden necesariamente con los resultados clínicos. Aunque no se han establecido puntos de corte de concentración mínima inhibitoria (CMI) para las equinocandinas, una CMI de ≤ 2 mg/l abarca > 99 % de todos los aislamientos clínicos de *Candida spp* sin dividir ningún grupo de especies, y representa una concentración fácil de mantener durante todo el intervalo de administración. Las infecciones causadas por *Candida* en este rango de CMI probablemente responderán al tratamiento. La prevalencia de resistencias puede variar geográficamente y con el tiempo para especies determinadas, y es importante disponer de información local de resistencias, sobre todo cuando se tratan infecciones graves. Esta información ha de considerarse solo como una guía de probabilidades acerca de si los microorganismos serán o no sensibles a micafungina. Donde aplique, se indica entre paréntesis el rango europeo de resistencia adquirida para los diferentes microorganismos.

<u>Especies frecuentemente sensibles [rangos de CMI en Europa, mg/l]</u>
<i>Candida albicans</i> [0,007-0,25] <i>Candida glabrata</i> [0,007-0,12] <i>Candida tropicalis</i> [0,007-0,12] <i>Candida krusei</i> [0,015-0,12] <i>Candida kefyr</i> [0,03-0,06] <i>Candida parapsilosis</i> [0,12-2] <i>Candida guilliermondii</i> [0,5] <i>Candida lusitanae</i> [0,12-0,25] <i>Candida spp.</i> [0,015-0,5] (incl. <i>C. famata</i> , <i>C. dubliniensis</i> , <i>C. lipolytica</i> , <i>C. pelliculosa</i> , <i>C. rugosa</i> , <i>C. stellatoidea</i> y <i>C. zeylanoides</i>) <i>Aspergillus fumigatus</i> <i>Aspergillus flavus</i> <i>Aspergillus niger</i> <i>Aspergillus terreus</i> <i>Aspergillus nidulans</i> <i>Aspergillus versicolor</i> La forma micelial de los hongos dimórficos (p. ej. <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Blastomyces dermatitidis</i> , <i>Coccidioides immitis</i>)
<u>Especies para las que la resistencia adquirida puede suponer un problema</u>
Ninguna
<u>Organismos con resistencia inherente</u>
<i>Cryptococcus spp.</i> <i>Pseudoallescheria spp.</i> <i>Scedosporium spp.</i> <i>Fusarium spp.</i> <i>Trichosporon spp.</i> <i>Zygomycetes spp.</i>

Información obtenida a partir de ensayos clínicos

Candidemia y candidiasis invasiva: Micafungina (100 mg/día o 2 mg/kg/día) fue igual de eficaz y mejor tolerada que anfotericina B liposomal (3 mg/kg) como tratamiento de primera línea de la candidemia y de la candidiasis invasiva en un ensayo aleatorizado, doble ciego, multinacional de no inferioridad.

Micafungina y anfotericina B liposomal se administraron durante una mediana de duración de 15 días (rango de 4 a 42 días en adultos; de 12 a 42 días en niños).

La no inferioridad se demostró para los pacientes adultos y se obtuvieron resultados similares para las subpoblaciones pediátricas (neonatos y prematuros incluidos). Los resultados de eficacia fueron consistentes, con independencia de las especies de *Candida* causales, del sitio original de la infección y del estado de neutropenia (ver la Tabla). Micafungina mostró un menor descenso medio del pico de la tasa estimada de filtración glomerular durante el tratamiento ($P<0,001$) y una menor incidencia de reacciones asociadas a la perfusión ($P=0,001$) que anfotericina B liposomal.

Éxito global del tratamiento en el grupo de tratamiento por protocolo, estudio de candidiasis invasiva

	Micafungina		Anfotericina liposomal		% Diferencia [IC 95%]
	N	n (%)	N	n (%)	
Pacientes adultos					
Éxito global del tratamiento	202	181 (89,6)	190	170 (89,5)	0,1 [-5,9, 6,1]†
Éxito global del tratamiento respecto al estado de la neutropenia					
Neutropenia al comienzo	24	18 (75,0)	15	12 (80,0)	0,7 [-5,3, 6,7] ‡
Sin neutropenia al comienzo	178	163 (91,6)	175	158 (90,3)	
Pacientes pediátricos					
Éxito global del tratamiento	48	35 (72,9)	50	38 (76,0)	-2,7 [-17,3, 11,9] §
< 2 años de edad	26	21 (80,8)	31	24 (77,4)	
Prematuros	10	7 (70,0)	9	6 (66,7)	
Neonatos (0 días a < 4 semanas)	7	7 (100)	5	4 (80)	
2 a 15 años de edad	22	14 (63,6)	19	14 (73,7)	
Éxito global de tratamiento combinado para adultos y niños según la especie de <i>Candida</i>					
<i>Candida albicans</i>	102	91 (89,2)	98	89 (90,8)	
Especies diferentes a <i>albicans</i> :¶ todas	151	133 (88,1)	140	123 (87,9)	
<i>C. tropicalis</i>	59	54 (91,5)	51	49 (96,1)	
<i>C. parapsilosis</i>	48	41 (85,4)	44	35 (79,5)	
<i>C. glabrata</i>	23	19 (82,6)	17	14 (82,4)	
<i>C. krusei</i>	9	8 (88,9)	7	6 (85,7)	

† Tasa de micafungina menos tasa de anfotericina B liposomal e intervalo de confianza bilateral del 95% para la diferencia en la tasa global de éxito se basa en una aproximación normal con una muestra grande.

‡ Ajustado para el estado de la neutropenia; variable primaria.

§ La población pediátrica no se incluyó en la prueba de no inferioridad.

¶ La eficacia clínica también se observó (< 5 pacientes) en las siguientes especies *Candida*: *C. guilliermondii*, *C. famata*, *C. lusitanae*, *C. utilis*, *C. inconspicua* and *C. dubliniensis*.

Candidiasis esofágica: En un ensayo aleatorizado, doble ciego de micafungina frente a fluconazol en el tratamiento de primera línea para la candidiasis esofágica, 518 pacientes

recibieron al menos una dosis del medicamento de estudio. La mediana de duración del tratamiento fue de 14 días y la mediana de dosis media diaria fue de 150 mg para micafungina (N=260) y de 200 mg para fluconazol (N=258). El grado endoscópico observado al final del tratamiento fue de 0 (cura endoscópica) para el 87,7% (228/260) y el 88,0% (227/258) de los pacientes en los grupos de micafungina y fluconazol, respectivamente (IC de 95% para una diferencia: [-5,9%, 5,3%]). El límite inferior del IC de 95% se encontraba por encima del margen predefinido de no inferioridad del -10%, demostrando no inferioridad. La naturaleza e incidencia de los efectos adversos fueron similares entre los grupos de tratamiento.

Profilaxis: Micafungina fue más eficaz que fluconazol en la prevención de infecciones fúngicas invasivas en una población de pacientes con alto riesgo de desarrollar una infección fúngica sistémica (pacientes sometidos a un trasplante de células precursoras hematopoyéticas [TCPH] en un ensayo aleatorizado, doble ciego, multicéntrico). El éxito de tratamiento se definió como la ausencia hasta el final del ensayo de infección fúngica sistémica, ya sea demostrada, probable o sospechosa. La mayoría de los pacientes (97%, N=882) tenían neutropenia al inicio (< 200 neutrófilos/ μ l). La neutropenia persistió durante una mediana de 13 días. Se fijó una dosis diaria de 50 mg (1,0 mg/kg) para micafungina y de 400 mg (8 mg/kg) para fluconazol. El periodo medio de tratamiento fue de 19 días para micafungina y de 18 días para fluconazol en la población adulta (N=798) y de 23 días para los dos ramas de tratamiento en la población pediátrica (N=84).

La tasa de éxito del tratamiento fue desde un punto de vista estadístico significativamente superior para micafungina que para fluconazol (1,6% frente al 2,4% de infecciones de brecha). Se observaron infecciones de brecha por *Aspergillus* en 1 frente a 7 pacientes y se observaron infecciones de brecha por *Candida* demostradas o probables en 4 y 2 pacientes de los grupos de micafungina y fluconazol, respectivamente. Otras infecciones de brecha fueron causadas por *Fusarium* (1 y 2 pacientes, respectivamente) y *Zygomycetes* (1 y 0 pacientes, respectivamente). La naturaleza e incidencia de las reacciones adversas fue similar entre los dos grupos de tratamiento.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Micafungina es un medicamento administrado por vía intravenosa. La farmacocinética es lineal en todo el rango de dosis diarias desde 12,5 mg a 200 mg, y desde 3 mg/kg a 8 mg/kg. No existe evidencia de acumulación sistémica con la administración repetida y el estado estacionario se alcanza normalmente en 4 o 5 días.

Distribución

Tras la administración intravenosa, las concentraciones de micafungina muestran un descenso biexponencial. El medicamento se distribuye rápidamente en los tejidos. En la circulación sistémica, micafungina se une fuertemente a las proteínas plasmáticas (> 99%), fundamentalmente a la albúmina. La unión a albúmina es independiente de la concentración de micafungina (10.100 μ g/ml). El volumen de distribución en el estado estacionario (Vss) fue aproximadamente de 18-19 litros.

Metabolismo

Micafungina no modificada es el compuesto principal en la circulación sistémica. Se ha demostrado que micafungina se metaboliza en varios compuestos; se han detectado los compuestos M-1 (forma catecol), M-2 (forma metoxi de M1) y M-5 (hidroxilación en la cadena lateral) de micafungina en la circulación sistémica. La exposición a estos metabolitos es baja, y estos no contribuyen a la eficacia global de micafungina. Aunque micafungina es un sustrato del citocromo CYP3A in vitro, la hidroxilación por CYP3A no es una vía principal para el metabolismo de micafungina in vivo.

Eliminación y excreción

La semivida terminal media es aproximadamente 10-17 horas, y se mantiene consistente entre dosis de hasta 8 mg/kg, y tras la administración única y la administración repetida. El aclaramiento total fue de 0,15-0,3 ml/min/kg en sujetos sanos y en pacientes adultos, y es independiente de la dosis tras la administración única y la administración repetida. Tras la administración de una única dosis intravenosa de ¹⁴C-micafungina (25 mg) a voluntarios sanos, el 11,6% de la radiactividad se detectó en orina y el 71,0% en las heces, durante 28 días. Estos datos indican que la eliminación de micafungina es fundamentalmente no renal. Los metabolitos M-1 y M-2 se detectaron en plasma únicamente en concentraciones traza y el metabolito M-5, el más abundante, constituyó un total del 6.5%, en relación al compuesto origen.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos: En los pacientes pediátricos, los valores de AUC fueron, a lo largo del rango de dosis de 0,5-4 mg/kg, proporcionales a la dosis. El aclaramiento se vio afectado por la edad, con valores medios de eliminación en niños pequeños (2-11 años) aproximadamente 1,3 veces superiores a los presentes en niños de mayor edad (12-17 años). Los niños mayores presentaron valores medios de aclaramiento similares a los determinados en los pacientes adultos. El aclaramiento medio en niños prematuros (edad gestacional de aproximadamente 26 semanas) es unas 5 veces superior al de los adultos.

Pacientes de edad avanzada: Cuando se administró una única perfusión de 50 mg a lo largo de 1 hora, la farmacocinética de micafungina en pacientes de edad avanzada (con edades entre 66 y 78 años) fue similar a la de los sujetos jóvenes (20-24 años). No se precisa de ningún ajuste de dosis en personas mayores.

Pacientes con insuficiencia hepática: En un ensayo llevado a cabo en pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación Child-Pugh 7-9), (n=8), la farmacocinética de micafungina no difirió significativamente de la de las personas sanas (n=8). Por lo tanto, no se precisa realizar ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. En un estudio realizado en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación Child-Pugh 10-12) (n=8), se han observado concentraciones plasmáticas inferiores de micafungina y superiores de metabolito hidroxilado (M-5) comparado con sujetos sanos (n=8). Estos datos son insuficientes para apoyar la recomendación de dosificación en pacientes con insuficiencia hepática grave. Pacientes con insuficiencia renal: La insuficiencia renal grave (Tasa de filtración glomerular [TFG] < 30 ml/min) no afectó de forma significativa a la farmacocinética de micafungina. No se precisa realizar ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Sexo/Raza: El sexo y la raza (caucásica, negra y oriental) no tuvieron influencia significativa sobre los parámetros farmacocinéticos de

micafungina. No se requiere ajuste de dosis de micafungina en función del sexo o de la raza.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

El desarrollo de focos de alteración hepatocitaria (FAH) y de tumores hepatocelulares en ratas dependía tanto de la dosis como de la duración del tratamiento con micafungina. Los FAH registrados tras un tratamiento de 13 semanas o más persistieron después de haber retirado el tratamiento durante un periodo de 13 semanas y evolucionaron a tumores hepatocelulares tras un periodo sin tratamiento que perduró durante el periodo de vida de las ratas. No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad, pero se evaluó el desarrollo de FAH en ratas hembra tras haber transcurrido 20 y 18 meses de haber interrumpido el tratamiento de 3 y 6 meses respectivamente. En ambos estudios se observó un mayor número/incidencias de tumores hepatocelulares tras los periodos sin tratamiento de 18 y 20 meses de duración, tanto en el grupo con dosis bajas de 32 mg/kg/día como en el grupo con dosis altas (aunque no fueron estadísticamente significativos). La exposición plasmática en el presunto umbral para el desarrollo de tumores en ratas (es decir, la dosis en la que no se detectan ni FAH ni tumores hepáticos) se encontraba dentro del rango de la exposición clínica. Se desconoce la relevancia del potencial hepatocarcinogénico de la micafungina en el uso terapéutico en humanos.

Los estudios toxicológicos de micafungina mostraron, tras administrar repetidas dosis intravenosas en ratas y/o perros, efectos adversos en el hígado, tracto urinario, hematíes y órganos reproductores masculinos. Los niveles de exposición a los que no aparecen estos efectos (NOAEL) estaban en el mismo rango que los niveles clínicos de exposición o por debajo de estos. Por lo tanto, la aparición de estos efectos adversos cabría esperarse durante el uso clínico humano de micafungina.

En las pruebas estándar de seguridad farmacológica los efectos cardiovasculares y de liberación de histamina producidos por micafungina fueron evidentes, y parecieron depender del tiempo de duración por encima del umbral. La prolongación del tiempo de perfusión, que reduce el pico de concentración en plasma, parece reducir estos efectos.

En estudios de toxicidad con dosis repetidas en ratas, los signos de hepatotoxicidad incluyeron incrementos en los niveles de enzimas hepáticas y cambios degenerativos de los hepatocitos, acompañados de signos de regeneración compensatoria. En perro, los efectos hepáticos observados fueron incremento de peso e hipertrofia centrilobular; no se observaron cambios degenerativos de los hepatocitos.

En ratas, se observó la vacuolización del epitelio renal pélvico, así como vacuolización y engrosamiento (hiperplasia) del epitelio de la vejiga en estudios de 26 semanas con dosis repetidas. En otro estudio de 26 semanas de duración, la hiperplasia de células transicionales de la vejiga urinaria presentó una incidencia mucho menor. Tras un periodo de seguimiento de 18 meses, se demostró la reversibilidad de estos signos. La duración de la administración de micafungina en estos estudios con ratas (6 meses) excede la duración habitual de la administración de micafungina en pacientes (ver sección 5.1). Micafungina hemolizó la sangre de conejo *in vitro*. En las ratas, se observaron signos de anemia hemolítica cuando se administraron repetidas dosis rápidas de micafungina intravenosa. En estudios a dosis repetidas realizados en perros, no se observó anemia hemolítica.

En los estudios de toxicidad sobre el desarrollo y la reproducción, se observó una reducción del peso de los cachorros al nacer. Hubo un aborto en conejos con dosis de 32 mg/kg/día. Las ratas macho tratadas por vía intravenosa durante 9 semanas mostraron vacuolización de las células epiteliales del epidídimo ductal, incrementos en el peso del epidídimo y una reducción del número de células espermáticas (en un 15%); no obstante, en estudios de 13 y 26 semanas de duración no aparecieron estos cambios. En perros adultos, se observaron efectos como atrofia de los túbulos seminíferos con vacuolización del epitelio seminífero y disminución de espermatozoides en los epidídimos, tras el tratamiento prolongado (39 semanas), pero no después de 13 semanas de tratamiento. En los perros jóvenes, las 39 semanas de tratamiento no indujeron lesiones en los testículos ni en el epidídimo de forma dosis dependiente al final del tratamiento, pero tras un periodo de 13 semanas sin tratamiento, si se hizo patente un incremento dosis dependiente de estas lesiones en los grupos tratados. No se observó ninguna alteración de la fertilidad masculina o femenina en los estudios de fertilidad y de desarrollo embriológico en ratas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Lactosa monohidrato Ácido cítrico anhidro (para ajustar el pH) Hidróxido sódico (para ajustar el pH)

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse o infundirse simultáneamente con otros medicamentos, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez Vial intacto (sin abrir): 3 años.

Concentrado reconstituido en el vial: Se ha comprobado la estabilidad química y física del producto en uso durante 48 horas a 25°C, cuando se reconstituye con solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) para perfusión o con solución de glucosa 50 mg/ml (5%) para perfusión. Solución diluida para perfusión: Se ha comprobado que la estabilidad química y física que permite su uso es de 96 horas a 25°C, protegida de la luz, cuando se diluye con solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) para perfusión o con solución de glucosa 50 mg/ml (5%) para perfusión. Mycamine no contiene conservantes. Desde el punto de vista microbiológico, las soluciones diluidas y reconstituidas deben utilizarse inmediatamente. Si no se usan de forma inmediata, los tiempos y condiciones de conservación previas a su uso son responsabilidad del usuario, y no deberían superar las 24 horas a una temperatura entre 2 y 8 °C, a menos que la reconstitución y la dilución se hayan producido en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Viales intactos (sin abrir): Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido y diluido, ver sección

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio Tipo I de 10 ml con tapón de goma de isobutileno-isopreno (teflón laminado) y con caperuza “flip-off”. El vial está precintado con una película protectora UV. Se suministra en cajas de 1 vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizara de acuerdo con la normativa local. Mycamine no debe mezclarse o infundirse simultáneamente con otros medicamentos excepto aquellos mencionados más abajo. Mycamine se reconstituye y diluye, utilizando técnicas asépticas a temperatura ambiente, tal y como se indica a continuación:

1. La caperuza plástica debe retirarse del vial y el tapón debe desinfectarse con alcohol.
2. Deben inyectarse lenta y asépticamente dentro de cada vial junto a la pared interna, 5 ml de solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) para perfusión o solución de glucosa 50 mg/ml (5%) para perfusión (tomados de una botella/bolsa de 100 ml). Aunque el concentrado hará espuma, debe tenerse especial cuidado en minimizar la cantidad de espuma generada. Debe reconstituirse un número suficiente de viales de Mycamine para obtener la dosis necesaria en mg (consultar la tabla a continuación).
3. El vial debe girarse con suavidad. NO DEBE AGITARSE. El polvo se disolverá completamente. El concentrado debe usarse inmediatamente. El vial es para un único uso. Por lo tanto, el concentrado reconstituido no utilizado debe desecharse inmediatamente.
4. Todo el concentrado reconstituido debe retirarse de cada vial y devolverse a la botella/bolsa de perfusión de la que fue tomado inicialmente. La solución diluida para perfusión debe utilizarse inmediatamente. Se ha comprobado que la estabilidad química y físicas permite el uso del medicamento durante 96 horas a 25°C siempre que esté protegido de la luz, y la dilución se realice tal y como se ha descrito anteriormente.
5. La botella/bolsa para la perfusión debe invertirse cuidadosamente para dispersar la solución diluida pero NO debe agitarse para evitar la formación de espuma. No debe utilizarse la solución si esta turbia o se ha formado precipitado. 6. La botella/bolsa que contiene la solución diluida para perfusión debe introducirse en una bolsa opaca con precinto para protegerla de la luz.

Preparación de la solución para perfusión

Dosis (mg)	Vial de Mycamine a utilizar (mg/vial)	Volumen de cloruro sódico (0,9%) o de glucosa (5%) a añadir en cada vial	Volumen (concentración) de polvo reconstituido	Perfusión estándar (hasta 100 ml) Concentración final
50	1 x 50	5 ml	aprox. 5 ml (10 mg/ml)	0,5 mg/ml
100	1 x 100	5 ml	aprox. 5 ml (20 mg/ml)	1,0 mg/ml
150	1 x 100 + 1 x 50	5 ml	aprox. 10 ml	1,5 mg/ml
200	2 x 100	5 ml	aprox. 10 ml	2,0 mg/ml

Tras la reconstitución y dilución, la solución se debe administrar mediante perfusión intravenosa durante aproximadamente 1 hora.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Astellas Pharma Europe B.V. Elisabethhof 19 2353 EW Leiderdorp Países Bajos.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/448/001.

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

25/04/2008.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

BIBLIOGRAFÍA

-
- ¹ Borges M, Aranda M. Particularidades clínicas del paciente crítico con infección fúngica invasora. *Rev Iberoam Micol* 2012; 29: 102-7.
- ² García C, Carratalá J. Patogenia de la infección fúngica invasora. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 30: 151-8.
- ³ Tobar E, Silva F, Olivares R, Gaete P, Luppi M. Candidiasis invasoras en el paciente crítico adulto. *Rev Chil Infect* 2011; 28: 41-9.
- ⁴ Ostrosky L, Pappas PG. Invasive candidiasis in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2006; 34: 857-63.
- ⁵ Tortorano A, Pemán J, Benhart, et al. Epidemiology of candidemia in Europe: results of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study 2004. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*; 23: 317-22.
- ⁶ Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva ENVIN-HELICS. Informe 2016. Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC), Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas y Sepsis. Disponible en: <http://www.semicyuc.otg/temas/investigacion/registros-semicyuc/informe-envin-uci-2016>.
- ⁷ Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problema. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20: 133-63.
- ⁸ Guery BP, Arendrup MC, Auzinger G, et al. Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: Part I. Epidemiology and diagnosis. *Intensive Care Med* 2009; 35: 55-62.
- ⁹ Vincent SL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006; 34: 344-53.
- ¹⁰ Fortun J, Martín P, Gómez E, et al. Emerging trends in candidemia: A higher incidence but a similar outcome. *J Infect* 2012; 65: 64-70.
- ¹¹ Cisterna R, Ezpeleta G, Telleria O. Nationwide sentinel surveillance of bloodstream *Candida* infections in 40 tertiary care hospitals in Spain. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 4200-6.
- ¹² Garnacho-Montero J, Díaz-Martín A, Ruiz-Pérez De Piappón M, García-Cabrera E. Infección fúngica invasiva en los pacientes

ingresados en las áreas de críticos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 30: 338-43.

¹³ Pfaller, MA, Messer SA, Moet GJ, Jones RN, Castanheira M. Candida bloodstream infections: comparison of species distribution and resistance to echinocandin and azole antifungal agents in Intensive Care Unit (ICU) and non-ICU settings in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008-2009). *Int J Antimicrob Agents* 2011; 38: 65-9.

¹⁴ Garnacho J, García JL, Barrero, et al. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med* 2003; 3: 43-52.

¹⁵ Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcome in the ICU setting. *Chest* 2010; 57: 41-60.

¹⁶ Parkins M, Sabuda D, Elsayed S. Adequacy of empirical antifungal therapy and effect on outcome among patients with invasive Candida species infections. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 613-8.

¹⁷ León C, Ruiz S, Saavedra P, et al. A bedside scoring system (Candida score) for early antifungal treatment in non-neutropenic critically ill patients with Candida colonization. *Crit Care Med* 2006; 34: 730-7.

¹⁸ Garey KW, Rege M, Pai, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multiinstitutional study. *Clin Infect Dis* 2006; 43:25-31.

¹⁹ Neofytos D, Horn D, Anaissie E, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: analysis of Multicenter Prospective Therapy (PATH) Alliance registry. *Clin Infect Dis* 2009; 265-73.

²⁰ Zelante T, De Luca A, Bonifazi, et al. IL-23 and the Th17 pathway promote inflammation and impair antifungal immune resistance. *Eur J Immunol* 2007; 37: 2695-706.

²¹ Wenzel R, Gennings C. Bloodstream infections due to Candida species in the intensive care unit: indentifying specially high-risk patients to determine prevention strategies. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 389-93.

²² Almirante B, Rodríguez D, Park BJ, et al. Epidemiology and predictors of mortality in Candida bloodstream infections results from populatioon-based surveillance. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 1829-35.

- ²³ Playford EG, Marriott D, Nguyen Q, et al. Candidemia in non-neutropenic critically ill patients: risk factors for non-albicans *Candida* spp. *Crit Care Med* 2008; 36: 2034-9.
- ²⁴ Shorr AF, Lazarus DR, Sherner JH, et al. Do clinical features allow for accurate prediction of fungal pathogenesis in bloodstream infections? Potential implications of the increasing prevalence of non-albicans candidemia. *Crit Care Med* 2007; 35: 1077-83.
- ²⁵ Hardley S, Lee W, Ruthazer R, Nasraway S. Candidemia as a cause of septic shock and multiple organ failure in nonimmunocompromised patients. *Crit Care Med* 2002; 30:1808-14.
- ²⁶ Martini A, Gottin L, Menestrina N, et al. Procalcitonin levels in surgical patients at risk of candidemia. *J Infect* 2010; 60: 425-30.
- ²⁷ Garnacho-Montero, J, Díaz-Martín A, Cayuela-Domínguez A. Management of invasive *Candida* infections in non-neutropenic critically ill patients: from prophylaxis to early therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 32: 137-41.
- ²⁸ Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 1994; 220: 751-8
- ²⁹ Piarroux R, Grenouillet F, Balvay P, et al. Assessment of pre-emptive treatment to prevent severe candidiasis in critically ill surgical patients. *Crit Care Med* 2004; 32: 2443-9.
- ³⁰ Charles PE, Dalle F, Aube H, et al. *Candida* spp. colonization significance in critical ill medical patients: a prospective study. *Intensive Care Med* 2005; 31: 393-400.
- ³¹ León C, Ruiz S, Saavedra P, et al. Usefulness of the *Candida* score for discriminating between *Candida* colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: a prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2009; 37: 1624-33.
- ³² Hermesen ED, Zapapas MK, Maiefski M, et al. Validation and comparison of clinical prediction rules for invasive candidiasis in intensive care unit patients: a matched case-control study. *Crit Care* 2011; 15: R198.
- ³³ Leroy G, Lambiotte F, Thévenin D, et al. Evaluation of *Candida* score in critically ill patients: a prospective, multicenter, observational, cohort study. *Ann Intensive Care* 2011; 1: 50.

-
- ³⁴ Pemán J, Zaragoza R. Current diagnostic approaches to intensive candidiasis in critical care settings. *Mycoses* 2010; 53: 424-33.
- ³⁵ Shorr AF, Chung K, Jackson WL, Waterman PE, Kollef MH. Fluconazole prophylaxis in critically ill surgical patients: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2005; 33: 1928-35.
- ³⁶ Vardakas KZ, Samonis G, Michalopoulos A, Soteriades ES, Falagas ME. Antifungal prophylaxis with azoles in high-risk, surgical intensive care unit patients: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Crit Care Med* 2006; 34: 1216-24.
- ³⁷ Playford EG, Webster AC, Sorrel TC, Craig TC. Antifungal agents for preventing fungal infections in non-neutropenic critically ill and surgical patients: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 628-38.
- ³⁸ Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016; 1:9-45.
- ³⁹ Cuenca-Estrella M, Verweij PE, Arendrup C, et al. ESCMID Guideline of the Diagnosis and Management of Candida Diseases 2012: diagnostic procedures; *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 9-18.
- ⁴⁰ Aguado JM, Ruiz-Camps I, Muñoz P, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento de la candidiasis invasiva y otras infecciones por lavaduras de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2011. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; 29: 345-61.
- ⁴¹ Cervera C. Candidemia y candidiasis invasora en el adulto. Formas clínicas y tratamiento. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 30: 483-491.
- ⁴² Garey KW, Rege M, Pai MP, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multiinstitutional study. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 25-31.
- ⁴³ Garnacho-Montero J, García-Garmendia JL, Barrero-Almodóvar A, et al. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31: 2742-51.
- ⁴⁴ Waune, PA. Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. 3rd informational supplement CLSI 2008.

- ⁴⁵ Pfaller MA, Espinel-Ingroff A, Canton E. Wild-type MIC distributions and epidemiological cutoff values for amphotericin B, flucytosine, and itraconazole and *Candida* spp. as determined by CLSI broth microdilution. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 2040-6.
- ⁴⁶ Pfaller MA, Diekema DJ, Andes D, et al. Clinical breakpoints for the echinocandins and *Candida* revisited: integration of molecular, clinical and microbiological data to arrive at species-specific interpretative criteria. *Drug Resist Updat* 2011; 14: 164-76.
- ⁴⁷ Pfaller MA, Andes F, Diekema DJ, Espinel-Ingroff A, Sheehan D. Wild-type MIC distributions, epidemiological cutoff values and species-specific clinical breakpoints for fluconazole and *Candida*: time for harmonization of CLSI and EUCAST broth microdilution methods. *Drug Resist Updat* 2010; 13: 180-95.
- ⁴⁸ Pfaller MA, Castanheira M, Lockhart, et al. Frequency of decreased susceptibility and resistance to echinocandins among fluconazole-resistant bloodstream isolates of *Candida glabrata*. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 1199-203.
- ⁴⁹ Pfaller MA, Castanheira M, Messer SA, Moet GJ, Jones RN. Variation in *Candida* spp. distribution and antifungal resistance rates among bloodstream infection isolates by patient age: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008-2009). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010; 68: 278-83.
- ⁵⁰ Dannaoui E, Desnos-Ollivier M, García-Hermoso D, et al. *Candida* spp. with acquired echinocandin resistance, France, 2004-2010. *Emerg Infect Dis* 2012; 18: 86-90.
- ⁵¹ Ben-Ami R, Olshtain-Pops K, Krieger M, et al. Antibiotic exposure as a risk factor for fluconazole-resistant *Candida* bloodstream infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 2518-23.
- ⁵² Oxman DA, Chow JK, Frendl G, et al. *Candida*emia associated with decreased in vitro fluconazole susceptibility: is *Candida* speciation predictive of the susceptibility pattern? *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 1460-5.
- ⁵³ Pfaller MA, Castanheira M, Diekema DJ, Messer SA, Jones RN. Triazole and echinocandin MIC distributions with epidemiological cutoff values of differentiation of wild-type strains from non-wild-type strains of six uncommon species of *Candida*. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 3800-4.

- ⁵⁴ Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, et al. Wild-type MIC distributions and epidemiological cutoff values for the echinocandins and *Candida* spp. *J Microbiol* 2010; 48: 52-6.
- ⁵⁵ Shlids RK, Nguyen MH, Press EG, Updije CL, Clancy CJ. Anidulafungin and micafungin MIC breakpoints are superior to that of caspofungin for identifying FKS mutant *Candida glabrata* strains and echinocandin resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 6361-5.
- ⁵⁶ Dodds ES, Lewis R, Lewis JS, Martin C, Andes D. Pharmacology of systematic antifungal agents. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 28-29.
- ⁵⁷ Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002; 347: 2020-9.
- ⁵⁸ Kuse ER, Chetchotisakd P, Da Cunha CA, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet* 2007; 369: 1519, 27.
- ⁵⁹ Reboli AC, Rotstein C, Pappas, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007; 356: 2472-82.
- ⁶⁰ Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF, et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidaemia and another forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 883-93.
- ⁶¹ Bougnoux ME, Kac G, Aegerter P, d'Enfert C, Fagon JY. Candidaemia and candiduria in critically ill patients admitted to intensive care units in France: incidence, molecular diversity, management and outcome. *Intensive Care Med* 2008; 34: 292-9.
- ⁶² Azoulay E, Cohen Y, Zahar JR, et al. Practices in non-neutropenic ICU patients with *Candida*-positive airways specimens. *Intensive Care Med* 2004; 30: 1384-9.
- ⁶³ Rello J, Esandi ME, Díaz E, Mariscal D, Gallego M, Vallés J. The role of *Candida* spp. isolated from bronchoscopic samples in non-neutropenic patients. *Chest* 1998; 114: 146-9.
- ⁶⁴ El-Ebiary M, Torres A, Fabregas N, de la Bellacasa JP, González J, Ramírez J, et al. Significance of the isolation of *Candida* species from respiratory samples in critically ill non-neutropenic patients. *Am J Resp Crit Care Med* 1997; 156: 583-90.

- ⁶⁵ Meersseman W, Lagrou K, Spriet I, et al. Significance of the isolation of *Candida* species from airway samples in critically ill patients: a prospective, autopsy study. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1526-31.
- ⁶⁶ Pérez A, Muñoz P, Guinea J, et al. Is *Candida* colonization of central vascular catheters in non-candidemic, non-neutropenic patients an indication for antifungals?. *Intensive Care Med* 2009; 35: 707-12.
- ⁶⁷ Catalán M, Montejo, JC. Farmacodinamia y farmacocinética de la micafungina en adultos, niños y neonatos. *Rev Iberoam Micol* 2009; 26: 23-34.
- ⁶⁸ Tawara S, Ikeda F, Maki K, et al. In vitro activities of a new lipopeptide antifungal agent, FK463, against a variety of clinically important fungi. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 57-62.
- ⁶⁹ Hatano K, Morishita Y, Nakai T, Ikeda F. Antifungal mechanism of FK463 against *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus*. *J Antibiot* 2002; 219-22.
- ⁷⁰ Denning DW. Echinocandin antifungal drugs. *Lancet* 2003; 362: 1142-51.
- ⁷¹ Nishiyama Y, Uchida K, Yamaguchi H. Morphological changes of *Candida albicans* induced by micafungin (FK463), a water-soluble echinocandin-like lipopeptide. *J Electron Microsc* 2002; 51: 247-55.
- ⁷² Ernst EJ, Roling EE, Petzold CR, Keele DJ, Klepser ME. In vitro activity of micafungin (FK-463) against *Candida* spp.: microdilution, time-kill and postantifungal-effect studies. *Antimicrob Agent Chemother* 2002; 46: 3846-53.
- ⁷³ European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing EUCAST, version 9.0, 2018. Disponible en: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/
- ⁷⁴ Laverdiere M, Hoban D, Restieri C, Habel F. In vitro activity of three new triazoles and one echinocandin against *Candida* bloodstream isolates from cancer patients. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50: 119-23.
- ⁷⁵ Nakai T, Uno J, Otomo K, Ikeda F, et al. In vitro activity of FK463, a novel lipopeptide antifungal agent, against a variety of clinically important molds. *Chemotherapy* 2002; 48: 78-81.
- ⁷⁶ Uchida K, Nishiyama Y, Yokota N, Yamaguchi H. In vitro antifungal activity of a novel lipopeptide antifungal agent FK463, against various fungal pathogens. *J Antibiot* 2000; 53: 1175-81.

- ⁷⁷ Moudgal V, Little T, Boikov D, Vazquez JA. Multiechinocandin and multiazole resistant *Candida parapsilosis* isolates serially obtained during therapy for prosthetic valve endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 767-69.
- ⁷⁸ Nicasio AM, Tessier PR, Shore E, et al. Bronchopulmonary pharmacokinetics (PK) of micafungin in healthy adult volunteers 2008, 48th IAAC, A010.
- ⁷⁹ Okugawa S, Ota Y, Tatsuno K, et al. A case of invasive central nervous system aspergillosis treated with micafungin with monitoring of micafungin concentrations in the cerebrospinal fluid. *Scand J Infect Dis* 2007; 39: 344-46.
- ⁸⁰ Hirata K, Aoyama T, Matsumoto et al. Pharmacokinetics of antifungal agent micafungin in critically ill patients receiving continuous hemodialysis filtration. *Yakugaku Zasshi* 2007; 127: 897-90.
- ⁸¹ Townsend R, Hebert M, Wisemandle W, Bekersky I. Concomitant pharmacokinetics (PK) of micafungin, an echinocandin antifungal and cyclosporine in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2002; 42:1055.
- ⁸² Heresi GP, Gerstmann DR, Reed MD, et al. The pharmacokinetics and safety of micafungin, a novel echinocandin, in premature infants. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 1110-5.
- ⁸³ Benjamin DK, Smith PB, Arrieta A, et al. Safety and pharmacokinetics (PK) of repeat-dose micafungin in neonates 2008, 48th IAAC, A012.
- ⁸⁴ Van Wart SA, Iyer V, Forrest A, et al. Population pharmacokinetics of micafungin in patients with invasive candidiasis, candidemia and esophageal candidiasis. 2008, 48th IAAC, A011.
- ⁸⁵ Hebert MF, Smith HE, Marbury TC, et al. Pharmacokinetics of micafungin in healthy volunteers, volunteers with moderate liver disease and volunteers with renal dysfunction. *J Clin Pharmacol* 2006; 45: 1145-52.
- ⁸⁶ Kishino S, Ohno K, Shimamura T, Furukawatodo H. Optimal prophylactic dosage and disposition of micafungin in liver donor liver recipients. *Clin Transplant* 2004; 18: 676-80.
- ⁸⁷ Nakai T, Watabe E, Otomo K, Hatano K, Ikeda F. In vitro pharmacodynamic characterization of micafungin against 5 different *Candida* species. 2002, 42nd IAAC, A494.

-
- ⁸⁸ Niwa T, Shiraga T, Takagi A. Drug-drug interaction of antifungal drugs. *Yakugaku Zasshi* 2005; 125: 795-805.
- ⁸⁹ Ikeda F, Tanaka S, Ohki H, et al. Role of micafungin in the antifungal armamentarium. *Curr Med Chem* 2007; 14: 1263-75.
- ⁹⁰ Ostrosky L, Pappas PG. Invasive candidiasis in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2006; 34: 857-63.
- ⁹¹ Arrieta AC, Telles F, Berezin E. A randomized, double blind trial comparing micafungin and liposomal amphotericin B in pediatric patients with invasive candidiasis. 2006, 46th IAAC, M1308b.
- ⁹² Bohme A, Ruhnke M, Buchheidt D, et al. Treatment of invasive fungal infections in cancer patients. Recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology. *Ann Hematol* 2009; 88: 97-110.
- ⁹³ Van Burik J, Ratanatharathorn V, Lipton J, et al. Randomized, double-blind trial of micafungin versus fluconazole for prophylaxis of invasive fungal infections undergoing haematopoietic stem cell transplant. 2002, 42nd IAAC, M1238.
- ⁹⁴ Katz T, Wasiak J, Cleland H, Padiglione A. Incidence of non-candidal fungal infections in severe burn injury: An Australian perspective. *Burns* 2013; 12:1-13.
- ⁹⁵ Capoor MR, Gupta S, Sarabahi S, Mishra A, Tiwari VK, Aggarwal P. Epidemiological and clínico-mycological profile of fungal wound infection from largest burn centre in Asia. *Mycoses* 2012; 55: 181-8.
- ⁹⁶ Ha J, Italiano C, Heath C, Shih S, Rea S, Wood. Candidemia and invasive candidiasis: A review of the literatura for the burns surgeon. *Burns* 2011; 37: 182-92.
- ⁹⁷ Ballard J, Edelman L, Saffle J, et al. Positive fungal cultures in burn patients: a multicenter review. *J Burn Care Res* 2008; 29: 231-21.
- ⁹⁸ Rex JH, Sobel JD. Prophylactic antifungal therapy in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2011; 32: 1191-200.
- ⁹⁹ Schofield CM, Murray CK, Cancio LC, et al. Correlation of culture with histopatology in fungal burn wound colonization and infections. *Burns* 2007; 33: 341-6.
- ¹⁰⁰ Moore EC, Padiglione A, Wasiak J, Paul E, Cleland H. Candida in burns: risk factors and outcomes. *J Burn Care Res* 2010; 31: 257-63.

- ¹⁰¹ Vinsonneau C, Benyamina M, Baixench MT, et al. Effects of candidaemia on outcome of burns. *Burns* 2009; 35: 561-4.
- ¹⁰² Prasad JK, Feller I, Thompson PD. A ten-year review of Candida sepsis and mortality in burn patients. *Surgery* 1987; 101: 213-6.
- ¹⁰³ Charles PR. Multifocal Candida species colonization as a trigger for early antifungal therapy in critically ill patients: what about other risk factors for fungal infection? *Crit Care Med* 2006; 34: 913-4.
- ¹⁰⁴ Laupland KB, Gregson DB, Church DL, Ross T, Elsayed S. Invasive Candida species infections: a 5 year population-based assessment. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 532-7.
- ¹⁰⁵ Shao PL, Huang LM, Hsueh PR. Recent advances and challenges in the treatment of invasive fungal infection. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30: 487-95.
- ¹⁰⁶ Gupta N, Haque A, Mukhopadhyay G, Nrayan RP, Prasad R. Interactions between bacteria and Candida in the burn wound. *Burns* 2005; 31: 375-8.
- ¹⁰⁷ Playford EG, Webster, AC, Sorrell, TC, Craig JC. Antifungal agents for preventing fungal infections in non-neutropenic critically ill and surgical patients: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 628-38.
- ¹⁰⁸ Blanchet B, Jullien V, Vinsonneau C, Tod M. Influence of burns on pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs used in the care of burn patients. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47: 635-54.
- ¹⁰⁹ Boucher BA, King S, Heidi L, et al. Fluconazole pharmacokinetics in burn patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 24: 930-33.
- ¹¹⁰ Sasaki J, Yamanouchi S, Kudo D, et al. Micafungin concentrations in the plasma and burn eschar of severely burned patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 1113-16.
- ¹¹¹ Jarvis B, Friggitt DP, Scott LJ. Micafungin. *Drugs* 2004; 64: 969-82.
- ¹¹² Azuma J. Pharmacokinetic study of micafungin. *Jpn J Chemother* 2002; 50: 155-84.
- ¹¹³ Jaehde U, Sorgel F. Clinical pharmacokinetics in patients with burns. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29:15-28.

- ¹¹⁴ Sasaki J, Yamanouchi S, Sato Y, et al. Penetration of micafungin into the burn eschar in patients with severe burns. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2014; 39: 93-7.
- ¹¹⁵ Tabata K, Katashima M, Kawamura A, Kaibara A, Tanigawara Y. Population pharmacokinetic analysis of micafungin in Japanese patients with fungal infections. *Drug Metab Pharmacokinetic* 2006; 21: 324-331.
- ¹¹⁶ Nakagawa Y, Ichii Y, Saeki Y, Kodama M, Kishino S, Suzuki K. Effect of the liver and kidney function on micafungin disposition in patients with hematologic malignancies. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2008; 33-191-8.
- ¹¹⁷ Ulldemolins M, Roberts JA, Lipman J, Rello J. Antibiotic dosing in multiple organ dysfunction syndrome. *Chest* 2011; 139: 1201-20.
- ¹¹⁸ Walraven C, Mercier RC, Lee S. Antifungal pharmacokinetics and dosing considerations in burn patients. *Curr Fungal Infect Rep* 2011; 5: 67-74.
- ¹¹⁹ Jullien V, Azoulay E, Schwebel C, et al. Population pharmacokinetics of micafungin in ICU patients with sepsis and mechanical ventilation. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72: 181-89.
- ¹²⁰ Timsit JF, Azoulay E, Cornet M, et al. EMPIRICUS micafungin versus placebo during nosocomial sepsis in *Candida* multi-colonized ICU patients with multiple organ failures: study protocol for a randomized controlled trias. *Trials* 2013; 14: 399.
- ¹²¹ Theuretzbacher U. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of echinocandins. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 805-12.
- ¹²² Undre N, Pretorius B, Stevenson P. Pharmacokinetics of micafungin in subjects with severe hepatic dysfunction. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2014; 40: 285-93.
- ¹²³ Lempers VJ, Shouten JA, Hunfeld NG, et al. Altered micafungin pharmacokinetics in intensive care unit patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 4403-9.
- ¹²⁴ Brendl K, Comets E, Laffont C, et al. Evaluation of different test base on observations for external model evaluation of population analyses. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2010; 37: 115-21.
- ¹²⁵ Asensio MJ, Sánchez M, Galván B, et al. Micafungin at standard dosage of 100 mg/day achieves adequate plasma exposure in critically

ill patients with severe burn injuries. *Intensive Care Med* 2015; 41: 371-2.

¹²⁶ García de Lorenzo A, Luque S, Grau S, et al. Comparative population plasma and tissue pharmacokinetics of micafungin in critically ill patients with severe burn injuries and patients with complicated intra-abdominal infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 60: 5914-21.

¹²⁷ European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing EUCAST, version 1.0, 2013. Micafungin and *Candida* spp.: Rationale for the clinical breakpoints. Disponible en: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Rationale_documents/Micafungin_rationale_document_1_0_final.pdf

¹²⁸ Jullien V, Blanchet B, Benyamina M, Tod M, Vinsonneau C. Pharmacokinetics of caspofungin in two patients with burn injuries. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 4550-51.

¹²⁹ Rayatt S, Wienbren M, Clarke J. Fluconazole use in burns patients. *Burns*, 2000; 26: 109-10.